ÜBER DEN EINFLUSS DER BIGUANIDE PHENFORMIN UND BUFORMIN AUF DIE ENTWICKLUNG EINER GALACTOSEKATARAKT BEI RATTEN

INAUGURAL–DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

EDITH BAUSCH geb. SCHMITZ
aus Düren–Mariaweiler

BONN 1980

ÜBER DEN EINFLUSS DER BIGUANIDE PHENFORMIN UND BUFORMIN AUF DIE ENTWICKLUNG EINER GALACTOSEKATARAKT BEI RATTEN

INAUGURAL–DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

EDITH BAUSCH geb. SCHMITZ
aus Düren–Mariaweiler

BONN 1980

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Privatdozent Dr. Hans-Reinhard Koch
2. Gutachter: Prof. Dr. Hermann Rink

Aus der Abteilung Biochemie des Auges
(Leiter: Prof. Dr. Otto Hockwin) des klinischen Instituts
für experimentelle Ophthalmologie der Universität Bonn
(Direktor: Prof. Dr. Erich Weigelin).

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck: Dissertationsdruck M. Wehle 5305 Alfter/
Witterschlick Hauptstr.240

Meinen lieben Eltern.

Herrn Priv. Doz. Dr. Hans-Reinhard Koch danke ich für die Themenstellung und für die Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Otto Hockwin danke ich für die freundliche Unterstützung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. F.W. Schmidt (Boehringer - Mannheim - GmbH) danke ich für die freundliche Beratung und Bereitstellung von Biguanid - Versuchsmengen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546507_0022

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1	Problemstellung	7
2	Einführungsteil	8
2.1	Die Linse	8
2.1.1	Aufbau und Wachstum	8
2.1.2	Stoffwechsel der normalen Linse	12
2.1.3	Zur Pathologie der Linse	15
2.2	Die Katarakt	15
2.2.1	Begriffsbestimmung	15
2.2.2	Morphologie der Katarakte	16
2.2.3	Ätiologie der Katarakte	16
2.3	Galactosämie	17
2.4	Galactosekatarakt	19
2.4.1	Pathogenetische Grundlagen	19
2.4.2	Entstehungsmechanismus	19
2.4.3	Experimentelle Galactosekatarakte	20
2.4.4	Stadien der Kataraktentwicklung	21
2.4.5	Rückbildung der Katarakte	22
2.5	Zur Wirkung der Biguanide	23
2.5.1	Pharmakologie	23
2.5.2	Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus der Biguanide	26
2.5.2.1	Steigerung der Glucoseutilisation in der Körperperipherie	27
2.5.2.2	Regulation der Gluconeogenese durch Biguanide	31
2.5.2.3	Beeinträchtigung der Kohlenhydratresorption im Darm	32

Seite

3 Material und Methoden 34

3.1 Tiermaterial und Tierhaltung 34

3.2 Applikation der Biguanide 34

3.3 Morphologischer Versuch 35

3.3.1 Versuchsplan 35
3.3.2 Verlaufskontrollen 36
3.3.3 Auswertung mit Planimetrie 36

3.4 Untersuchung von Blutzuckerspiegeln 37

3.4.1 Versuchsplan 37
3.4.2 Bestimmungsmethoden 37

3.5 Statistische Methoden 38

4 Ergebnisse 40

4.1 Morphologischer Versuch 40

4.1.1 Entwicklung der Linsentrübungen 40
4.1.2 Gewichtsverlauf und Mortalität in den Gruppen 51

4.2 Untersuchung von Blutzuckerspiegeln 54

5 Diskussion 60

6 Zusammenfassung 64

7 Literaturverzeichnis 65

1 Problemstellung

Nachdem GILES und HARRIS (1959) festgestellt hatten, daß Phenformin die Glucoseaufnahme der Kaninchenlinse steigert, fand HENRICHS (1966) in Inkubationsversuchen, daß ein Zusatz von Phenformin zum Inkubationsmedium die Milchsäurebildung in Kälberlinsen steigert. Unter der Vorstellung, Phenformin könne die Entwicklung von Zuckerkatarakten hemmen, hatte HENRICHS den Einfluß der Substanz auf die experimentelle Xylosekatarakt von Ratten untersucht. Phenformin schien jedoch die Kataraktentwicklung eher zu beschleunigen.

Da bei diesen Untersuchungen die Kataraktentwicklung nur anhand einer groben Klassifizierung nach dem Schweregrad verfolgt wurde, war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, anhand einer quantifizierenden Auswertung des Trübungsausmaßes, diese Ergebnisse zu überprüfen. Als Biguanide fanden dabei Buformin und Phenformin Verwendung.

Im Gegensatz zur Xylosekatarakt, die sich aufgrund ihrer morphologischen Ausprägung nicht zur Gewinnung harter Daten eignet, stellt hier die experimentelle Galactosekatarakt ein weit besseres Versuchsmodell zur Erforschung derartiger Zusammenhänge dar. Diese sich zunächst flächig in der Linsenrinde ausbreitende Trübungsform erlaubt mittels Photodokumentation und Planimetrie eine sehr viel genauere Aussage über Geschwindigkeit und Ausmaß der Kataraktentwicklung. Deshalb sollte in diesem Versuch überprüft werden, wie sich eine Behandlung mit Biguaniden auf die Entwicklung einer Galactosekatarakt auswirkt.

Weiterhin sollte durch Bestimmung der Blutspiegel von Galactose und Glucose geprüft werden, ob eine Biguanidbehandlung unter den gewählten Versuchsbedingungen einen Einfluß auf die Serumkonzentrationen dieser Zucker ausübt.

2 Einführungsteil

2.1 Die Linse

2.1.1 Aufbau und Wachstum

Am Aufbau der Linse beteiligen sich die Linsenkapsel, das Linsenepithel und die Linsenfasern. Ihre Struktur ist aus der Entwicklungsgeschichte zu erklären:
Aus einer Abschnürung des Ektoderms (Abb. 1) entwickelt sich das Linsenbläschen, bei dem die Zellen am hinteren Pol nicht wesentlich größer sind als am vorderen.

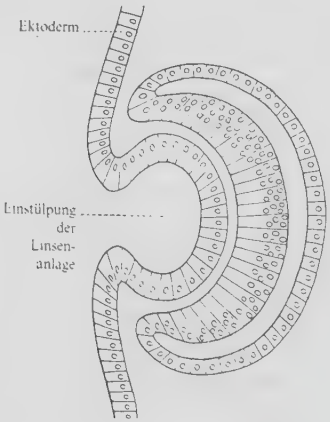


Abb. 1: Linsenentwicklung
(aus LEYDHECKER, 1973)

In der 5. Embryonalwoche verliert es die Verbindung mit dem Oberflächenektoderm (Abb. 2).

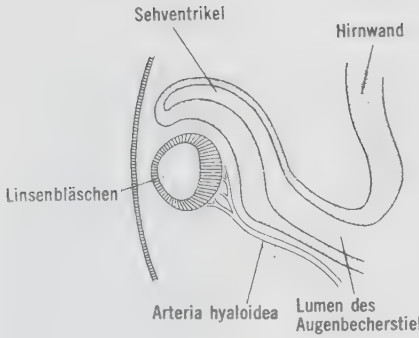


Abb. 2: Sagittalschnitt durch das Linsenbläschen, den Augenbecher und den Augenbecherstiel in der Ebene der Augenbecherspalte (aus LANGMANN, 1974).

Im weiteren Verlauf der Entwicklung verlängern sich die Zellen am hinteren Pol (Abb. 3), wachsen nach vorne und füllen so das ganze Lumen des Linsenbläschens aus. Wenn sie am Ende der 7. Woche das Epithel der Vorderwand erreicht haben, ist die Linsenanlage entstanden.

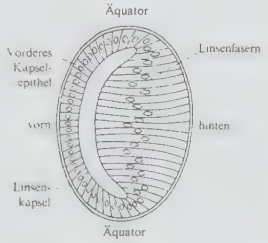


Abb. 3: Wachstum der Linse
(aus LEYDHECKER, 1973)

Am Äquator gehen die Zellen des vorderen Kapselepithels in die Linsenfasern über. Er wird auch Kern- oder Zuwachszone genannt (WALDEYER, 1973), weil sich hier die kubischen Zellen des vorderen Linsenepithels sehr stark vermehren, zu neuen Linsenfa-

sern auswachsen und sich schalenartig um die schon vorhandenen Linsenfasern legen (Abb. 4).

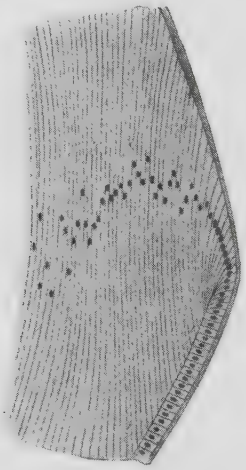


Abb. 4: Äquatorgegend der Linse eines sechsmonatigen Fötus.
Grenze des unter der Linsenkapsel gelegenen kubischen einschichtigen Linsenepithels am Äquator. Umbildung zu Linsenfasern, deren Kerne bogenförmig angeordnet sind (sog. BECKER'scher Kernbogen; aus THIEL, 1963).

Durch dieses appositionelle Wachstum bekommt die anfänglich kugelige Linse eine abgeplattete Form. Ihre Hinterfläche ist stärker gekrümmt als ihre Vorderfläche. Eine dünne Kapsel umschließt die Linse. Sie ist als Basalmembran des Epithelbläschens entstanden. Die Wachstumsvorgänge der Linse dauern während des ganzen Lebens an und bewirken eine Gewichts- und Volumenzunahme mit logarithmischem Verlauf (HOCKWIN et al., 1963).

Schon vor der Geburt bildet sich ein Gefäßsystem, das die Linse während der Embryonalzeit versorgt, zurück. Sie bezieht ihre Nährstoffe nun aus dem Kammerwasser, welches vom Ciliarkörper gebildet wird, die Linse umspült und im SCHLEMM'schen Kanal abfließt.

Während der prä- und postnatalen Entwicklung der Linse entstehen zu verschiedenen Zeiten Zonen unterschiedlicher optischer Dichte, die sog. Diskontinuitätszonen. Sie erlauben es, die Linsensubstanz in Abschnitte unterschiedlichen Alters zu untergliedern. So unterscheidet man den inneren und äußeren Embryonalkern, den Alterskern, die Rinde und den Abspaltungsstreifen.

Wenn man die altersmäßige Entwicklung der einzelnen Linsenschichten kennt, läßt sich etwas über den Zeitpunkt der Entstehung einer Schädigung aussagen. Angeborene Katarakte können daher nur an der Kapsel oder im Kerngebiet liegen (SAUTTER, 1975).

Die von VOGT (1931) schematisch dargestellten Diskontinuitätszonen sind als Abb. 5 wiedergegeben.

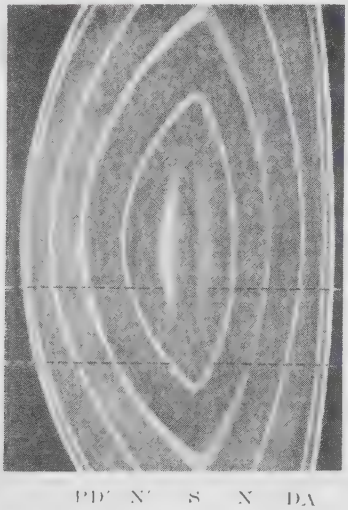


Abb. 5: Die Diskontinuitätszonen der erwachsenen menschlichen Linse aus VOGT (1931). (Von innen nach außen: Zentrales klares Intervall, vorderer und hinterer innerer Embryonalkern, äußerer Embryonalkern, inkonstante Zwischenzone, Alterskern, Rinde, Abspaltungszone).

2.1.2 Der Stoffwechsel der normalen Linse

Dank der intensiven Forschungsarbeit von Augenärzten, Biochemikern und Biologen der letzten Jahrzehnte wissen wir, daß die Linse einen eigenen Stoffwechsel besitzt, der sie befähigt, die aus dem Kammerwasser aufgenommenen Stoffe zum Aufbau ihrer Substanz, besonders der organspezifischen Linseneiweißkörper zu verwenden.

Er stellt die Energie bereit, die die Linse für ihr ständiges Wachstum, die Erhaltung ihrer Durchsichtigkeit, sowie die Aufrechterhaltung von Konzentrationsgradienten benötigt (Abb. 6).

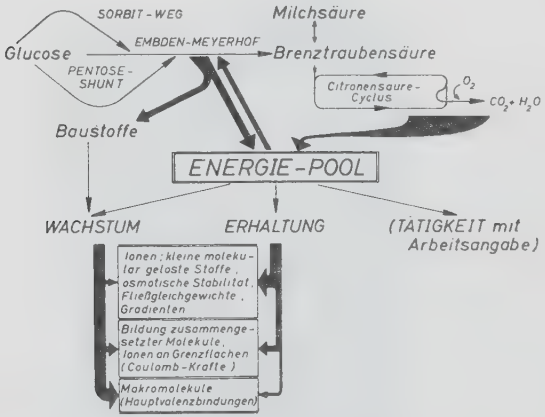


Abb. 6: Schematische Darstellung des Energiestoffwechsels der Linse (nach HOCKWIN et al., 1968).

Ein möglicher "Funktionsstoffwechsel" der Linse wird noch diskutiert (MÜLLER et al., 1964). Formveränderungen bei der Akkommodation könnten Energie verbrauchen, die von Stoffwechselprozessen der Linse bereit gestellt werden müßte (KLEIFELD, 1956).

Für den Kohlenhydratstoffwechsel, den Hauptenergielieferanten, stehen der Linse verschiedene Abbauwege zur Verfügung (Abb. 7).

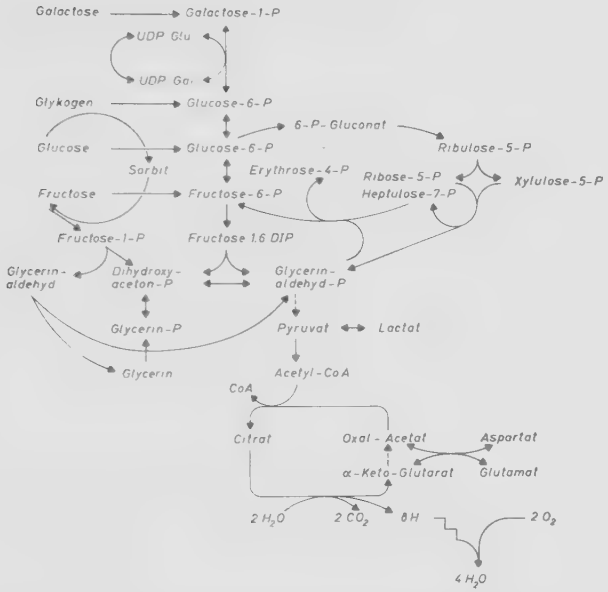


Abb. 7: Kohlenhydratabbau in der Augenlinse (aus KOCH, 1976a).

In der Glykolyse wird die aus dem Kammerwasser stammende Glucose zunächst phosphoryliert und über die bekannten Schritte über Pyruvat zu Lactat reduziert, welches an das Kammerwasser zum Abtransport abgegeben wird. Bei diesen Vorgängen entsteht Energie in Form von ATP. Nach HOCKWIN et al.(1971) werden etwa 3% des glykolytisch gebildeten Pyruvats nicht bis zum Lactat reduziert, sondern im Citratcyclus weiter abgebaut. Durch die hier stattfindende Atmungskettenphosphorylierung können etwa 21% der bereitgestellten Energie aus dem aeroben Abbau von Glucose stammen (KLEIFELD & HOCKWIN, 1960; HOCKWIN et al., 1971).

Hier wird bei gleicher Substratmenge eine erheblich größere Energieausbeute möglich.
Der Pentosephosphat - Shunt liefert vor allem die wichtigen Pentosen für die Nucleinsäuresynthese.
Auf dem Sorbitweg können phosphorylierte Kohlenhydrate unter Umgehung der ersten Glykolyseschritte gewonnen werden (Abb. 8).

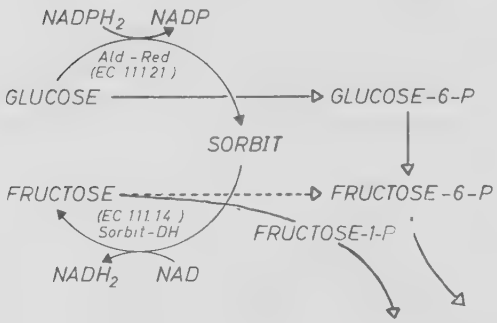


Abb. 8: Der Sorbitweg der Linse
(aus KOCH, 1976).

Wegen der besonderen Bedeutung der Galactose bei der Kataraktentwicklung, wird ihr Abbau in der Linse bei der Besprechung der"Galactosämie" dargestellt werden.

Entsprechend der hohen Proteinkonzentration in der Linse spielt die Eiweißsynthese eine wichtige Rolle. Die dazu nötigen freien Aminosäuren nimmt die Linse entgegen einem Konzentrationsgradienten, d.h. aktiv aus dem Kammerwasser auf. Diese mit "Aminosäurepumpe" benannte Fähigkeit der Linse benötigt mehr Energie als die gesamte Proteinsynthese. Während bestimmte essentielle Aminosäuren, z.B. Tryptophan, Histidin, Threonin u.s.w. für die Erhaltung der Durchsichtigkeit der Linse unbedingt zugeführt werden müssen, können andere in der Linse selbst synthetisiert werden.

Mit Hilfe des Harnstoffcyclus ist auch ein Aminosäureabbau in der Linse möglich (DARDENNE & KIRSTEN, 1962).

Neben den üblichen Mineralien wie Magnesium, Eisen, Kobalt und Kupfer, die wie in den übrigen Körperzellen als Katalysatoren fermentativer Prozesse dienen, ist der Konzentrationsgradient von Kalium- und Natrumionen zwischen Linse und Kammerwasser von entscheidender Bedeutung für den Wasserhaushalt der Linse. Er wird durch eine "Kationenpumpe" aufrechterhalten. Die selektive Permeabilität der Zellmembran gewährleistet einen definierten Quellungszustand der Linsenzellen. Nur so ist ein ungestörter Ablauf des Linsenstoffwechsels möglich, der, wie später noch geklärt wird, die zentrale Stellung in der Pathogenese der Katarakte einnimmt.

2.1.3 Zur Pathologie der Linse

Die Linse enthält weder Gefäße noch Nerven, deshalb können Entzündungen oder Schmerzen nicht auftreten. Als Erkrankungen der Linse kommen Lage- und Formveränderungen vor, ihre häufigsten und wichtigsten pathologischen Veränderungen sind jedoch Trübungen, da die Linse mit dem Verlust ihrer Durchsichtigkeit ihre physiologische Aufgabe nicht mehr erfüllen kann.

2.2 Die Katarakt

2.2.1 Begriffsbestimmung

Der Begriff Katarakt stammt aus dem Griechischen und bedeutet Wasserfall. Man glaubte, eine geronnene Flüssigkeit habe sich über die Pupille ergossen. Im allgemeinen pflegt man als Katarakt alle jene Erkrankungen der Linse zu bezeichnen, die mit sichtbaren Trübungen einhergehen (HESS, 1911). Eine neuere Begriffsbildung bezeichnet jede optische Inhomogenität der Linse als Katarakt, gleichgültig, ob es sich dabei um eine echte

Trübung oder nur um eine Vakuolenbildung handelt (SAUTTER, 1975).

Da der Patient unter Katarakt oder grauem Star ein zur Sehverschlechterung oder Erblindung führendes Leiden versteht, sollte der Begriff "Katarakt" auf die Veränderungen beschränkt bleiben, die mit einer funktionellen Einbuße einhergehen (KOCH, 1976a), andernfalls, z.B. bei stationären kongenitalen Katarakten oder bei der Cataracta coronaria sollte man von "Linsentrübungen" sprechen.

2.2.2 Morphologie der Katarakte

Entsprechend ihrer Lokalisation unterscheidet man Kern-, Rinden- oder Schichtstare, sowie vordere und hintere subkapsuläre Trübungen. Von einer Cataracta totalis spricht man bei einer Trübung der gesamten Linsenmasse.

2.2.3 Ätiologie der Katarakte

Die als kataraktauslösend, bzw. prädisponierend bekannt gewordenen Faktoren wie physikalische und chemische Noxen, bestimmte Allgemeinerkrankungen, z.B. Diabetes mellitus und Tetanie - Hypokalzämie, Mangel an essentiellen Aminosäuren, Augenerkrankungen, angeborene Trübungen und nicht zuletzt das Alter (Cataracta senilis als häufigste Kataraktform), hat KOCH (1976a) übersichtlich zusammenfassend beschrieben. Alle diese Faktoren greifen letztlich an irgendeiner Stelle störend in den Stoffwechsel der Linse ein und beeinträchtigen dessen Ablauf.

Aus den wissenschaftlichen Untersuchungen der letzten 4 Jahrzehnte, die mehr oder weniger biochemische Untersuchungen waren, geht hervor, daß die Transparenz der Linse nur durch einen ungestörten Ablauf biochemischer Prozesse gewährleistet

wird, und daß die Katarakt als solche eine Störung des Linsenstoffwechsels ist, wobei Kohlenhydrat-, Lipid- Protein-, Mineral- und Oxidationsstoffwechsel betroffen sind (FISCHER, 1947).

Die Zuckerkatarakte, hervorgerufen durch pathologisch erhöhte Spiegel an Glucose, Galactose, Xylose oder Arabinose (KELLER et al., 1977), haben grundsätzlich denselben kataraktogenen Mechanismus. Sie sollen im folgenden ausführlicher beschrieben werden.

2.3 Galactosämie

Die Galactosämie ist eine angeborene Stoffwechselstörung mit autosomal rezessivem Erbgang. Mit einer Häufigkeit von 1:1800 Geburten ist sie eine relativ seltene Erkrankung. Im Sinne eines "inborn error of metabolism" beruht sie auf einer Störung der Galactoseverwertung, bei der die Enzyme Glucose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase (ISSELBACHER et al., 1956) oder Galactokinase (GITZELMANN, 1965,1967) fehlen.

D - Galactose ist die 4-stereoisomere Form der D - Glucose. In freier Form ist sie in der Natur selten, in glycosidischer Bindung jedoch kommt sie in Cerebrosiden, Gangliosiden, Glycoproteinen vor, und als Komponente des Disaccharids Lactose (4 - ß - Galactosidoglucose) ist sie ein Bestandteil der Nahrung. Nach exogener Lactosezufuhr mit der Nahrung, z.B. Milchernährung des Säuglings, wird Lactose durch das in der Dünndarmschleimhaut lokalisierte Enzym ß-Galactosidase (Lactase) in die Monosaccharide Glucose und Galactose gespalten. Normalerweise findet in der Leber und in peripheren Organen der Abbau von Galactose zu Glucose-1-Phosphat in folgenden Schritten statt:
Zuerst wird Galactose unter Verbrauch von ATP in Stellung 1 phosphoryliert. Dann folgt eine Umwandlung von Galactose-1-Phosphat in Glucose-1-Phosphat durch das Uridyl-Transferase-Epimerase-System. Glucose-1-Phosphat kann nun glykolytisch weiter abgebaut werden (Abb. 9).

Da auch bei völlig galactosefreier Ernährung im Organismus eine Galactosebiosynthese stattfindet, muß im Stoffwechsel eine reversible Umwandlung von Glucose in Galactose möglich sein. Sie findet in der Leber statt, wo die UDP - Monosaccharide durch die 4 - Epimerase ineinander umgewandelt werden (Abb. 9).

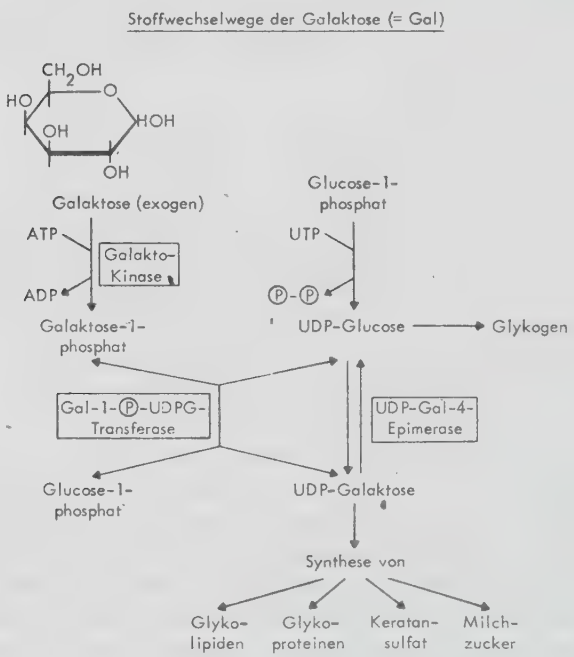


Abb. 9: Galactosestoffwechsel (aus BUDDECKE, 1971)

Ist der normale enzymatische Abbau gestört, so entsteht jeweils vor der Störung eine Anhäufung der entsprechenden Zwischenprodukte mit unterschiedlichen Folgen für die verschiedenen Organe.

Im Falle der Galactosämie sind dies Dystrophie, Hepato - Splenomegalie, Ikterus, Katarakt und Intelligenzstörungen.

Wenn die Diagnose durch Bestimmung der Galactose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase-Aktivität im Erythrozyten und der Anhäufung von Galactose-1-Phosphat im Serum gestellt ist, lassen sich die klinischen Erscheinungen durch eine galactosefreie Ernährung verhindern.

2.4 Galactosekatarakt

2.4.1 Pathogenetische Grundlagen

Die Galactosekatarakt gehört in die Gruppe der "Zuckerkatarakte", deren pathogenetische Grundlagen darin übereinstimmen, daß bei Hyperglykämie mit den vier Zuckern D-Glucose, D-Galactose, D-Xylose oder L-Arabinose die normalen physiologischen Utilisationsmechanismen überfordert sind und als Folge davon eine Trübung entsteht (vgl. z.B. PATTERSON, 1955; KELLER et al., 1977).

2.4.2 Entstehungsmechanismus

Der Entstehungsmechanismus der Galactosekatarakt beruht auf der schon bei der Galactosämie (vgl. 2.3) beschriebenen Galactoseverwertungsstörung (Abb. 10):

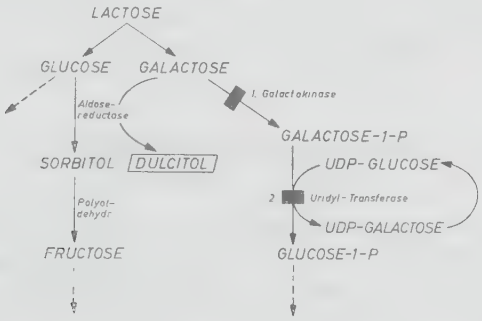


Abb. 10: Galactoseabbau bei Galactosämie (aus KOCH & HOCKWIN, 1973).

Es kommt zu pathologischen Konzentrationen von intrazellulärer freier Galactose. Diese wird durch die unspezifische Aldosereduktase, das 1. Enzym des Sorbitweges, zu Dulcit, einem 6-wertigen Zuckeralkohol der Galactose reduziert. Dulcit kann nicht wie die beiden anderen Zuckeralkohole Sorbit und Xylit durch die Polyoldehydrogenase weiter im Sorbitweg abgebaut werden.

Da die Linsenkapsel für Dulcit undurchlässig ist, was die Versuche von WARREN & WILSON (1967) bestätigen, kommt es zur Akkumulation von Dulcit in der Linse.

Das Zusammentreffen dieser beiden Faktoren kann man als Voraussetzung für die pathogenetischen Mechanismen der Galactosekatarakt betrachten (vgl. KOCH et al., 1976a).

Die hohen Konzentrationen von Dulcit in der Linse schaffen ein hypertones Milieu, das durch Wassereinstrom korrigiert wird. Die dadurch entstehende hydropische Quellung der Linsenfasern, die später zur Vakuolenbildung und Trübung führt, erscheint als erste morphologische Änderung bei der Entstehung einer Galactosekatarakt (FRIEDENWALD, 1955).

Gleichzeitig mit dem Erscheinen der Galactosekatarakt verlieren die Zellmembranen der Linse ihre physiologische Fähigkeit, selektiv permeabel zu sein (PATTERSON & BUNTING, 1964). Auch der Zusammenbruch der Elektrolytgradienten und der Aminosäurepumpe ist primär auf die osmotische Quellung der Linse zurückzuführen (KINOSHITA, 1965).

2.4.3 Experimentelle Galactosekatarakt

Für die experimentelle Galactosekatarakt eignen sich junge Ratten besonders, da sie physiologischerweise sehr niedrige Uridyl-Transferase-Aktivitäten zeigen. In Abhängigkeit vom

Lebensalter der Tiere entwickeln sie nach Galactosediät experimentelle Galactosekatarakte, die um so eher auftreten, je jünger die Tiere bei Versuchsbeginn sind (vgl. HOCKWIN et al., 1974).

Füttert man junge Ratten mit einer 40% Galactosediät, so treten schon nach wenigen Tagen charakteristische Veränderungen auf. Zunächst bilden sich im Äquatorbereich der Linsen feine Vakuolen. Diese breiten sich zentripetal über die Linsenrinde aus. Im weiteren Verlauf kommt es zur völligen Trübung der Linse.

2.4.4 Stadien der Kataraktentwicklung

Die Entwicklung der Galactosekatarakt läßt sich dementsprechend in verschiedene Stadien einteilen. Die von KINOSHITA (1965) und SIPPEL (1966) beschriebenen Beobachtungen sind in den folgenden Abbildungen 11 und 12 dargestellt und entsprechen sich in ihren Grundzügen.

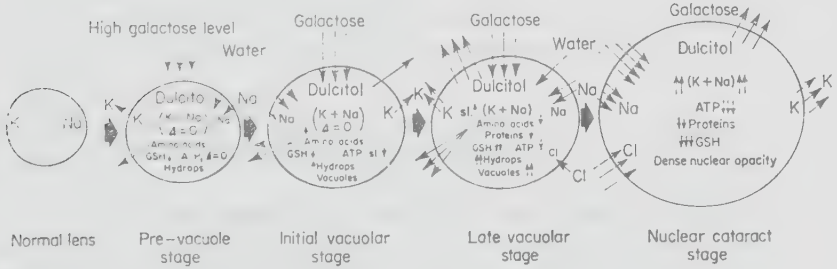


Abb. 11: Entwicklung der Galactosekatarakt junger Ratten (aus KINOSHITA, 1965).

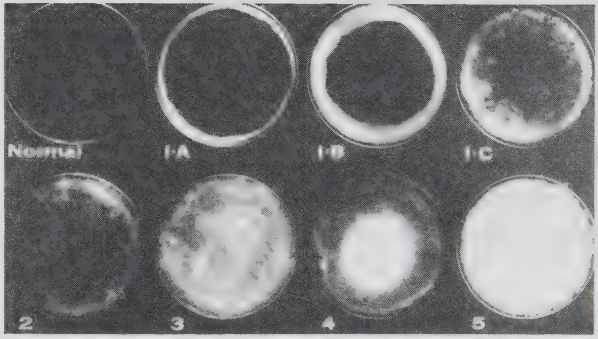


Abb. 12: Stadieneinteilung nach SIPPEL (1966).

Im "Pre-vacuole stage" bewirkt die Hyperosmolartät durch den Dulcitanstieg eine Quellung mit Volumenzunahme der Linse. Die periphere, ringförmige, subkapsuläre Rindentrübung des "Initial vacuolar stage" breitet sich allmählich zum vorderen Pol aus (SIPPEL, I A - C) und schließt im "Late vacuolar stage" die ganze vordere Rinde ein (II - III). Nach dem "Nuclear cataract stage", der Trübung des Linsenkerns (IV) folgt schließlich eine dichte, totale Katarakt (V).

2.4.5 Rückbildung der Galactosekatarakt

Die Rückbildung einer Galactosekatarakt hängt davon ab, in welchem Stadium der Kataraktentstehung sich die Linse befindet, wenn die Diät umgestellt wird (KOCH et al., 1973; KOCH, 1976). Solange nur eine Quellung der Linsenrinde ohne Faserzerstörung eingetreten war, ist eine völlige Remission möglich. Ist das "Late vacuolar stage" schon erreicht, legen sich die neugebildeten gesunden Linsenfasern schalenförmig über die getrübten, und es entsteht das Bild einer Schichttrübung. Das morphologische Erscheinungsbild ist also Ausdruck des Stadiums, in dem die kataraktogenen Faktoren beseitigt wurden.

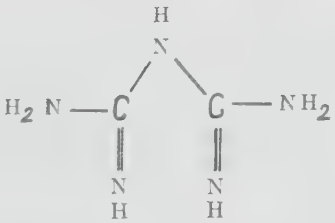
2.5 Zur Wirkung der Biguanide

2.5.1 Pharmakologie

Die heute gebräuchlichen Biguanide sind in die Übergruppe der Guanidin - Derivate einzuordnen. Schon 1918, vor der Einführung des Insulins in die Diabetes - Therapie, entdeckte WATANABE die hypoglykämischen Eigenschaften des Guanidins beim Meerschweinchen. 1926 bzw. 1928 wurden die Diguanidine Synthalin A und Synthalin B in die Klinik eingeführt. Diese, besonders von FRANK et al. (1926) abgewandelten Derivate hatten sich als weniger toxisch, aber stärker blutzuckersenkend erwiesen. Wegen erheblicher Nebenwirkungen fanden sie jedoch keine weitere klinische Anwendung.

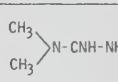
Erst seitdem SHAPIRO und FREEDMAN (1953) eine große Anzahl blutzuckersenkender Biguanide herstellten, von denen UNGAR und Mitarbeiter 1954 - 1955 einige nutzbar zu machen suchten, hat man sich wieder für die Pharmakologie und den Wirkungsmechanismus dieser Substanzen interessiert.

Die Biguanide mit antidiabetischer Wirkung leiten sich von folgender Grundstruktur ab:



Von den über 300 inzwischen synthetisierten Biguanid - Derivaten fanden drei eine breitere klinische Anwendung: Buformin, Metformin und Phenformin (Tab. 1).

Tab. 1: Blutzuckersenkende Diguanidine und Biguanide (aus SCHÖFFLING et al., 1974).

Diguanidine			Durchschnittliche Erhaltungsdosis
Synthalin A	——	NH_2-CNH-NH-$(CH_2)_{10}$-NH-CNH-NH_2	——
Synthalin B	——	NH_2-CNH-NH-$(CH_2)_{12}$-NH-CNH-NH_2	——
Biguanide			
Phenformin (Phenyläthyl-biguanid, W 32)	DBI DB retard Dipar Glucopostin		0,1 - 0,2g
Buformin (Butylbiguanid, W 37)	Silubin retard Sindiatil	CH_3-CH_2-CH_2-CH_2—NH-CNH-NH-CNH-NH_2	0,2 - 0,4g
Metformin (Dimethyl-biguanid, LA 6023)	Glucophage Glucophage retard		1,0 - 3,0g

Die einzelnen Tierspezies weisen unterschiedliche Sensibilität für die verschiedenen Biguanide auf (JANGAARD et al., 1968; KRUGER et al., 1970).

In den Tabellen 2 und 3, in denen die ED_{30-50}, d.h. die für eine Blutzuckersenkung um 30 - 50 % erforderliche Dosis der drei Biguanide und ihre LD_{50} - Werte aufgezeigt sind (BECKMANN, 1968), wird deutlich, daß sowohl die blutzuckersenkende als auch die toxische Wirkung bei verschiedenen Spezies unterschiedlich sind.

Tab. 2: LD_{50} (mg/kg) von Buformin, Metformin und Phenformin bei verschiedenen Tierspezies nach oraler Applikation (aus BECKMANN, 1968).

Spezies	Buformin	Metformin	Phenformin
Rhesusaffe	-	-	15
Meerschweinchen	58	500	37 - 47
Katze	-	-	50
Hund	50 - 100	-	75
Kaninchen	-	350	100
Huhn	-	150	-
Ratte	320	1000	150 - 1000
Maus	380	3500	450 - 800
Hamster	-	-	1620

Die Toxizität nimmt in der Reihenfolge von Affe, Meerschweinchen, Katze, Hund, Kaninchen, Maus, Ratte, Hamster ab. Metformin hat bei allen Tierspezies die geringste Toxizität, aber auch die geringste Wirksamkeit (BECKMANN, 1968).

Tab. 3: Für eine Senkung der Glucosekonzentration im Blut um 30 - 50% notwendige Dosis (mg/kg) von Buformin, Metformin und Phenformin bei verschiedenen Tierspezies nach oraler Applikation (aus BECKMANN, 1968).

Spezies	Buformin	Metformin	Phenformin
Rhesusaffe	-	-	5 - 8
Meerschweinchen	40 - 50	500	20 - 25
Hund	50 (?)	?	50 (?)
Katze	-	-	40 - 50
Maus	200	650	500 - 700
Ratte	300	1000	50 (?) -> 1000
Kaninchen	>300	100 - 350	50 (?)
Hamster	-	-	1620

Es fällt auf, daß die Dosis, die den Blutzucker um 50% senkt, die ED_{50}, nahezu identisch ist mit der LD_{50}. Das bedeutet, daß die therapeutische Breite bei allen Tierspezies sehr klein ist. Im Gegensatz dazu toleriert der Mensch mehr als das Zwanzigfache der therapeutischen Dosis, wie sich aus Suizidversuchen mit Biguaniden ergab (BECKMANN, 1968).

2.5.2. Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus der Biguanide

Für ein Antidiabetikum bestehen mehrere Möglichkeiten, in den gestörten Kohlenhydratstoffwechsel regulierend einzugreifen, da der Blutzuckerspiegel eine Resultante aus exogener Zufuhr von Glucose, endogener Glucosebereitstellung (Gluconeogenese, Glykogenolyse), und dem Glucoseverbrauch (Assimilation und Oxidation) des Gewebes darstellt.

Die Frage ist nun, ob und an welcher Stelle die Biguanide in diese Grundprozesse eingreifen.

Obwohl die Ansichten über die Wirkungsweise der Biguanide bis heute noch nicht einheitlich sind, läßt sich grundsätzlich feststellen, daß sie

- den erhöhten Blutzucker des Diabetikers senken (MADISON & UNGER, 1960; PEREIRA, 1967; CONNON, 1973; BOTTERMANN et al., 1976a),
- nicht wie die Sulfonylharnstoffe eine Stimulation der ß-Zellen bewirken (SÖLING & DITSCHUNEIT, 1969; SCHÖFFLING & MEHNERT, 1974),
- nur in Anwesenheit von endogenem oder exogenem Insulin wirksam sind (MEHNERT & FÖRSTER, 1975; GUTSCHE, 1971; BECKMANN, 1971; SCHÖFFLING et al., 1974; BERGER, 1970),
- einen "insulinsparenden" Effekt aufweisen (GUTSCHE, 1971; LOSERT, 1972; SCHILLING, 1959; BUTTERFIELD & WICHELOW, 1962; MEHNERT & FÖRSTER, 1975).

Als Erklärung für die Blutzuckersenkung durch Biguanide werden heute in erster Linie folgende Mechanismen diskutiert:

1. Steigerung der Glucoseutilisation in der Körperperipherie (BOTTERMANN, 1976a, b; BUTTERFIELD, 1968; BECKMANN, 1971; KREISBERG, 1968),
2. Regulation der Gluconeogenese (HAECKEL & HAECKEL, 1972; LYNSGOE & TRAP JENSEN, 1969; MEHNERT & FÖRSTER, 1975),
3. Beeinträchtigung der Kohlenhydratresorption im Darm (HOLLOBAUGH et al., 1970; CASPARY & CREUTZFELD, 1971; CZYZIK et al., 1968; KRUGER et al., 1970).

2.5.2.1 Steigerung der Glucoseutilisation in der Körperperipherie

Als Hauptangriffsort für die blutzuckersenkende Wirkung der Biguanide betrachtet man heute die Zunahme der peripheren Glucoseutilisation. Die Ansichten, wie diese zustande kommt, sollen im folgenden aufgeführt werden.

Aus der Beobachtung, daß es unter dem Einfluß von Biguaniden hin und wieder zu einem Lactatanstieg im Blut kam, wurde die Hypothese aufgestellt, die Blutzuckersenkung durch Biguanide beruhe auf einer Steigerung der anaeroben Glykolyse.

Diese Hypothese schien sich zunächst zu bestätigen, sie gilt jedoch heute als widerlegt (BECKMANN, 1971), denn bei einer Steigerung der anaeroben Glykolyse wäre ein Anstieg des Lactat-Pyruvat-Quotienten zu erwarten. Tatsächlich bleibt dieser jedoch konstant, da unter Biguaniden in therapeutischen Dosen nicht nur die Lactat-, sondern auch die Pyruvatkonzentration zunimmt.

Nur nach Verabreichung toxisch wirkender Biguanid - Dosen läßt sich im Tierversuch eine Steigerung der anaeroben Glykolyse nachweisen (SCHÖFFLING et al., 1974).

Es spricht einiges dafür, daß die Zunahme der peripheren Glucoseutilisation auf einer Erhöhung der Zellpermeabilität für Glucose beruht (BECKMANN, 1965). In vielen Organen, z.B. Muskulatur und Fettgewebe, kann der Glucoseumsatz durch eine Veränderung der Membranpermeabilität gesteuert werden, da die glykolytischen Enzyme in hoher Aktivität vorhanden sind. Mittels eines Carriermechanismus, welcher durch Insulin zu beeinflussen ist, gelangt Glucose in die Zellen des Muskel- und Fettgewebes. Dort wird sie hauptsächlich durch die bekannten Schritte der Glykolyse (EMBDEN - MEYERHOF Abbau) über Glucose-6-Phosphat zu Pyruvat abgebaut.

Beim Diabetiker liegt eine Transportstörung für den Eintritt der Glucose in die Körperzellen vor, welche folgende Ursachen haben kann:

- Insulinmangel beim juvenilen Diabetes oder nach Pancreatektomie,
- Insulinresistenz des Muskelgewebes, wobei die kritische Plasmakonzentration (Normalwert: 80 - 100 mg/100ml), ab welcher das Gewebe Glucose aus dem Blut aufnimmt, erhöht ist. Man spricht von einer Erhöhung der Gewebeschwelle für Glucose, oder der Glucoseverwertungsschwelle.

Während im ersten Fall die periphere Glucoseaufnahme nur durch Insulin zu beeinflussen ist, läßt sich die erhöhte Gewebeschwelle für Glucose durch Biguanide senken. Nach Behandlung mit Phenformin beschrieben BUTTERFIELD & WICHELOW (1962), daß trotz niedrigerem arteriellen Blutzucker die periphere Glucoseaufnahme erhöht ist, was sich durch Bestimmung der arterio - venösen Glucosedifferenz und gleichzeitiger Messung des Blutdurchflusses ermitteln läßt.

Die periphere Glucoseaufnahme ist weiterhin von der Insulin-Clearance, d.h. der Heranführung von Insulin an die Muskelzelle abhängig. In Untersuchungen mit markiertem Insulin ließ sich bei gesunden Kontrollgruppen eine direkte Beziehung zwischen der injizierten Insulinmenge und der Bindung im Gewebe feststellen,

während man bei Diabetikern bei gleicher Insulinmenge eine Verminderung der Clearance fand (WICHELOW & BUTTERFIELD, 1969).

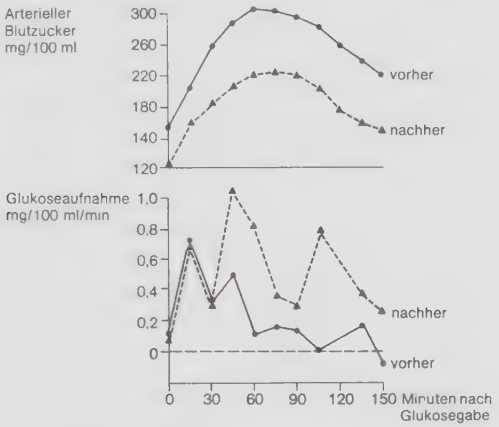


Abb. 13: Wirkung einer 10-tägigen Phenformintherapie auf den Glucosetoleranztest und die periphere Glucoseaufnahme bei Diabetikern (aus WICHELOW & BUTTERFIELD, 1969).

Die Autoren zeigten, daß eine 10-tägige Vorbehandlung mit einem Biguanid (Phenformin) die periphere Glucoseaufnahme bei adipösen Diabetikern vergrößerte und führten die daraus resultierende Blutzuckersenkung auf eine Steigerung der Insulin - Clearance, bzw. auf eine Verbesserung der gestörten Insulinbindung an das Gewebe zurück (Abb. 13).

Die eben beschriebenen Vorstellungen über die Steigerung der peripheren Glucoseutilisation durch Biguanide beruhen auf einer Erhöhung des transmembranen Transportprozesses für Glucose, wodurch es sekundär zu einer Verbesserung des Glucoseabbaus in den betroffenen Zellen kommt.

Die Senkung der Insulinkonzentration im Serum bei Therapie mit Biguaniden dürfte darauf beruhen, daß durch die abnehmende Glucosekonzentration die ß-Zellen des Pancreas weniger stimuliert werden. Dieser "insulinsparende" Effekt wurde erstmals von

GRODSKY et al. (1963) beobachtet und inzwischen von vielen Autoren bestätigt (Abb. 14).

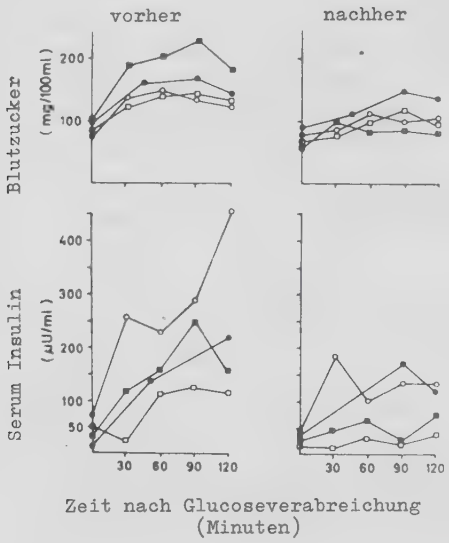


Abb. 14: Wirkung von Biguaniden auf Seruminsulin und Blutglucose nach oraler Glucosebelastung (GRODSKY et al., 1963).

Daß Biguanide trotz niedrigeren Insulinspiegeln den Blutzucker senken, läßt annehmen, daß sie die Insulinwirkung verstärken (BUTTERFIELD & WICHELOW, 1962). Dafür spricht auch die Beobachtung, daß sie die Fettsäureoxidation in der Muskulatur hemmen (KISSEBAH et al., 1974; LOSERT et al., 1972; MEHNERT & FÖRSTER, 1975), wodurch zwangsläufig ein Mehrverbrauch an Glucose entsteht. Auch GOMEZ et al. (1970) stellten durch Bestimmung des O_2-Verbrauchs und des RQ mit Hilfe der indirekten Kalorimetrie eine Zunahme der Glucoseoxidation unter Biguaniden fest.

Gleichzeitig aktiviert Insulin den Membrantransport für Glucose, wodurch diese als Substrat für die Energiegewinnung in

der Muskelzelle ausreichend bereitsteht. Da unter Biguaniden geringere Konzentrationen an Insulin zu einer Steigerung der Glucoseoxidation führen, liegt es nahe, darin eine Verstärkung der Insulinwirkung durch Biguanide zu sehen.

2.5.2.2 Regulation der Gluconeogenese durch Biguanide

Bei Behandlung von stoffwechselgesunden Probanden mit Biguaniden läßt sich kein meßbarer Einfluß auf das Blutzuckerverhalten erkennen (MADISON & UNGER, 1960; SÖLING & DITSCHUNEIT, 1969), obwohl bei gesteigerter Glucoseutilisation der Blutzuckerspiegel absinken müßte. Es muß daher angenommen werden, daß es auf die vermehrte periphere Utilisation zu einer vermehrten Glucoseabgabe aus der Leber kommt und damit ein normaler Blutzuckerspiegel aufrecht erhalten werden kann (BOTTERMANN et al., 1976a; LOSERT et al., 1972). Eine Steigerung der Glucoseoxidation bei gleichzeitiger Zunahme der Gluconeogenese bestätigten auch SEARLE et al. (1969) durch Umsatzstudien mit 6 - ^{14}C - Glucose.

Diese reaktive Steigerung der Gluconeogenese ist ein physiologischer Regulationsmechanismus, der im Falle eines peripheren Mehrverbrauchs von Glucose (z. B. Muskelarbeit), oder eines verminderten Angebotes, wie dies bei kohlenhydratarmer Diät oder im Hungerzustand der Fall ist, einer Hypoglykämie vorbeugt. Wenn nach 48-stündigem Fasten die Glykogenreserven der Leber erschöpft sind und die notwendige Glucose ausschließlich durch die Gluconeogenese bereitgestellt wird, nimmt die Stickstoffausscheidung im Urin zu. Eine Blutzuckersenkung nach Biguanidmedikation, verbunden mit erniedrigter Gesamt - Stickstoff - Ausscheidung, spricht für eine Hemmung der Gluconeogenese durch diese Substanzen. Nach diesem Prinzip bestätigten LYNSGOE & TRAP JENSEN (1969), daß die gesteigerte Gluconeogenese beim hungernden Probanden durch Biguanide gehemmt wird.

Beim Diabetiker ist Insulinmangel u.a. Ursache für die gesteigerte Gluconeogenese. Trotz der hohen Glucosekonzentration im Blut herrscht im Gewebe ein intrazellulärer Glucosemangel, welcher eine reaktive Steigerung der Gluconeogenese in Leber und Niere zur Folge hat.

Weil der Stereoiddiabetes beim Cushing-Syndrom, bzw. therapeutischer Glucocortikoidgabe das klassische klinische Beispiel einer diabetogenen Stoffwechselstörung durch gesteigerte Glucoseneubildung ist, untersuchten BOTTERMANN et al. (1976a), ob die verschlechterte Glucosetoleranz unter Glucocortikoidbehandlung durch Biguanide kompensiert werden kann. Sie fanden, daß der Effekt der Prednisolongabe auf den Kohlenhydratstoffwechsel durch Biguanide weitgehend ausgeglichen wurde. Die Besserung der Glucosetoleranz bei gleichzeitiger herabgesetzter Insulinsekretion, beobachteten auch BERGER et al. (1968). Eine eindeutige Entscheidung darüber, ob die Biguanidwirkung dabei auf der gesteigerten Glucoseverwertung in der Muskulatur oder auf einem cortisonantagonistischen antigluconeogenetischen Effekt in der Leber beruht, konnte jedoch keine der Arbeitsgruppen treffen.

Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von Buformin mit Hilfe tritritiierter Glucose (BOTTERMANN et al., 1976b) ergaben jedoch, daß durch Biguanide primär die Glucoseutilisation gefördert wird und in Abhängigkeit vom jeweils herrschenden Blutzuckerspiegel die Gluconeogenese gleichzeitig entweder stimuliert oder gehemmt wird.

2.5.2.3 Beeinträchtigung der Kohlenhydratresorption im Dünndarm

Aufgrund der Beobachtung, daß Biguanide nach oraler, nicht aber nach intravenöser Glucosebelastung wirken (HOLLOBAUGH et al.,

1970; GRODSKY et al.,1963; PEREIRA et al., 1967), nahmen einzelne Autoren an, daß als Hauptangriffspunkt der Biguanide eine Beeinträchtigung der Kohlenhydratresorption im Dünndarm anzusehen ist (Abb. 15).

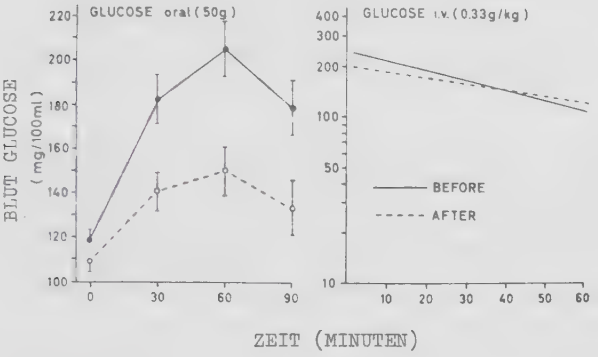


Abb. 15: Änderung des oralen und intravenösen Glucosetoleranztests bei Diabetikern nach Biguanidtherapie über 3 Tage (nach CZYZYK & LAWECKI, 1966).

Gegen diese Theorie hat BECKMANN (1971) eine große Anzahl von Argumenten aufgeführt, unter anderem, daß Biguanide

1. nur beim Altersdiabetiker, nicht aber beim jugendlichen Diabetiker oder beim pankreatektomierten Patienten wirksam sind und
2. beim hungernden Tier stärker hypoglykämisch wirken, als beim gefütterten Tier.

Gegen eine anorexigene Wirkung der Biguanide, bzw. eine Hemmung der Glucoseresorption im Dünndarm, sprechen ebenso die Ergebnisse von HART & COHEN (1970), daß Biguanide zwar bei übergewichtigen Diabetikern, nicht aber bei adipösen Nichtdiabetikern zur Gewichtsreduktion führen.

3 Material und Methoden

3.1 Tiermaterial und Tierhaltung

Bei den Versuchstieren handelte es sich um Sprague-Dawley-Ratten (Süddeutsche Versuchstierfarm Tuttlingen). Das Körpergewicht der Tiere betrug zu Versuchsbeginn zwischen 70 und 90 g. Die Tiere wurden in Makrolon - Käfigen gehalten. Zur Unterscheidung wurden die Schwänze mit einer wasserunlöslichen Tusche bunt gefärbt.

Als Futter diente Altromin^{R} - Standardfutter (pelletiert) bzw. Altromin^{R} - Standardfutter (fein gemahlen), welches für den morphologischen Versuch im Verhältnis 60:40 mit Galactosepulver (Merck, Darmstadt) vermischt worden war. Die Futtermenge, sowie das Trinkwasser standen ad libitum zur Verfügung.

Vor Beginn der Versuche wurden alle Tiere an der Spaltlampe untersucht. Damit konnte sichergestellt werden, daß nur augengesunde Tiere verwandt wurden.

3.2 Applikation der Biguanide

Als Biguanide kamen Butylbiguanid (Buformin) und Phenylbiguanid (Phenformin) zur Anwendung, die freundlicherweise von der Boehringer - Mannheim - GmbH zur Verfügung gestellt wurden.

Zur intraperitonealen Injektion wurden die Substanzen in Wasser gelöst (300 mg in 6 ml) und bei pH 7,2 neutralisiert. Es wurden Dosierungen von 50 bis 100 mg/kg ein- bis zweimal täglich verabreicht. Die Injektionen erfolgten jeweils zur gleichen Uhrzeit, und zwar um 7 und 19 Uhr bei zweimaliger bzw. um 10 Uhr bei einmaliger Applikation pro Tag.

3.3 Morphologischer Versuch

3.3.1 Versuchsplan

Es sollte geprüft werden, welchen Einfluß eine Behandlung mit oralen Antidiabetika vom Typ der Biguanide auf die Entwicklung einer experimentellen Galactosekatarakt hat.

Zu diesem Zweck wurden 36 Tiere in drei Gruppen (0, 1, 2) aufgeteilt.

Da die Biguanide eine gewisse Latenzzeit zur Entfaltung ihrer Wirkung benötigen, wurden die Tiere der Gruppe 1 mit Phenformin (100mg/kg/die), die Tiere der Gruppe 2 mit Buformin (100mg/kg/die) 3 Tage lang vorbehandelt. Während dieser Zeit erhielten alle Gruppen gleiches Futter (Altromin Standard, pelletiert). Vom 4. Tage an erhielten alle Gruppen ein Gemisch aus Altromin Standardfutter (fein gemahlen) und Galactosepulver (Merck AG, Darmstadt) im Verhältnis 60:40 (Tab. 4).

Tab. 4: Versuchsaufbau

Zeit		Gr. 0	Gr. 1	Gr. 2
1. - 4. Tag	Futter	Altromin^{R}	dto.	dto.
	Biguanid	ø	Phenformin 100mg/kg/die i.p.	Buformin 100mg/kg/die i.p.
4. Tag bis Versuchsende	Futter	Altromin^{R} + Galactose	dto.	dto.
	Biguanid	ø	Phenformin 100mg/kg/die i.p.	Buformin 100mg/kg/die i.p.

3.3.2 Verlaufskontrollen

Zur morphologischen Untersuchung der Linsenbefunde wurden die Ratten in regelmäßigen Abständen an einer Foto - Spaltlampe (Zeiss, Jena) untersucht.

Bei der Galactosekatarakt, die sich zunächst als zusammenhängende, flächige Trübung der vorderen subkapsulären Rindenschicht äußert und allmählich vom Äquator zum vorderen Pol fortschreitet (vgl. 2.4.3), ist es möglich, Spaltlampenphotos im auffallenden Licht unter standardisierten Bedingungen aufzunehmen. (Spaltgröße: 4 x 1 mm; Beleuchtungswinkel: 10°; Apertur: 3,5; Blende: 2; Vergrößerung: 1,6; Blitzstufe: IV; Glühlampe: 5). Als Filmmaterial kamen Kodak Tageslichtfilme (Kodak High Speed Ektachrome EH 135-6) zur Anwendung.

Die Tiere wurden vom Betrachter beidhändig in den Strahlengang des Spaltlampenmikroskops gehalten. Hierzu war eine Sedierung oder Narkose der Tiere nicht nötig. Die Pupillen wurden mit Atropin - Augentropfen (1%) erweitert.

3.3.3 Auswertung mit Planimetrie

Am Foto kann die Größe der getrübten Fläche durch Planimetrie bestimmt werden (KOCH et al., 1971; ECKERT, 1976). Mit einem Profilprojektor (Werth, Gießen) wurden die Farbdiapositive auf eine horizontale Mattscheibe projiziert. So konnte die Größe der Linse, sowie des getrübten Areals mit einem Polarplanimeter (Dennert & Pape, Hamburg) ausgemessen werden. Die Trübungsgröße wurde als prozentualer Anteil an der gesamten Linsenfläche angegeben.

3.4 Untersuchung von Blutzuckerspiegeln

3.4.1 Versuchsplan

An Ratten sollte geprüft werden, in welchem Maße sich eine Vorbehandlung von Phenformin und Buformin in bestimmter Dosierung auf das Verhalten des Glucose- und Galactosespiegels im Blut auswirkt.

Zu diesem Zweck wurden 15 Ratten in drei Gruppen (0,1,2) aufgeteilt. Alle Tiere erhielten drei Tage lang Altromin Standardfutter und Wasser ohne Beschränkung. Die Kontrollgruppe 0 blieb unbehandelt. Den Tieren der Gruppe 1 wurde morgens und abends Phenformin je 100 mg/kg intraperitoneal verabreicht. Gruppe 2 wurde in gleicher Weise mit Buformin vorbehandelt. Nachdem bei dieser Dosierung 2 Tiere der Gruppe 2 gestorben waren, wurde die Dosis in dieser Gruppe auf 2 x 50 mg/kg/die reduziert. Diese Menge wurde von den Tieren sichtlich besser vertragen.

Am 4. Tag wurde - 90 Minuten nach Biguanid-Injektion in den Gruppen 1 und 2 - allen Tieren 2 x 0,5 ml Galactoselösung 25% im Abstand von 15 Minuten mit der Schlundsonde zugeführt.

Blutabnahmen zur Bestimmung der Glucose und Galactose wurden nach 30, 60 und 120 Minuten durchgeführt.

3.4.2 Bestimmungsmethoden

Die Bestimmungen der Galactose und Glucose erfolgten mit enzymatischen Methoden nach BERGMEYER (1974). Diese Bestimmungen zeichnen sich durch große Spezifität und Empfindlichkeit aus und erfolgen nach folgenden Prinzipien:

a) Galactose wird durch Galactose - Dehydrogenase mit Hilfe von NAD^+ zu Galactono-Lacton oxydiert.

$$\left[\text{Galactose} + NAD^+ \xrightarrow{\text{Gal. DH}} \text{Galactono-Lacton} + NADH + H^+\right]$$

Die während der Reaktion gebildete NADH-Menge ist äquivalent der Galactose-Menge. NADH ist Meßgröße und konnte aufgrund seiner Absorption bei 366 nm leicht bestimmt werden.

b) Glucose wird durch das streng substratspezifische Enzym Glucose-Oxidase (GOD) zu Gluconolacton oxydiert, das in wäßriger Lösung in Gluconsäure übergeht.

$$\text{Glucose} + O_2 + H_2O \xrightarrow{\text{GOD}} \text{Gluconsäure} + H_2O_2$$

Das hierbei entstehende Wasserstoffperoxid oxydiert in Gegenwart von Peroxydase (POD) 2,2'-Azino-di-[3-äthyl--benzthiazolinsulfonsäure-(6)]-diammoniumsalz (ABTS) zu einer blaugrün gefärbten Verbindung.

$$H_2O_2 + \text{ABTS} \xrightarrow{\text{POD}} \text{Farbstoff} + H_2O$$

Die Intensität des Farbstoffes ist proportional der Glucosekonzentration. Das Absorptionsspektrum des gebildeten Farbstoffes zeigt ein Maximum bei 420 nm und eine von 560 bis 660 nm ansteigende Absorption. Der Farbstoff wurde bei 560 nm gemessen.

3.5 Statistische Methoden

Von den Meßwerten wurden jeweils Mittelwerte ($\bar{X}$) und Standardabweichungen (S) berechnet.

Die statistische Auswertung erfolgte immer dann mit dem F - Test, wenn zwei Versuchsgruppen miteinander zu vergleichen waren. Bei Experimenten mit mehr als zwei Versuchsgruppen wurden Varianzanalysen durchgeführt.

Für den morphologischen Versuch (vgl. 4.1) war der Verlauf der Linsentrübungen durch Prozentwerte charakterisiert worden. Da Meßwerte in % die Eigenschaft haben, in der Gegend von 0 und 100 % kleinere Varianzen zu haben, wurde zur Erzielung einer besseren Varianzhomogenität eine inverse Sinustransformation nach

$$X' = \sqrt{\text{arc sin } \frac{x}{100}}$$

vorgenommen. Die weitere Auswertung erfolgte mit Hilfe der einfachen Varianzanalyse. Bei signifikantem Ergebnis wurde die Streuung zwischen den Stichproben in 2 orthogonale Kontraste zerlegt, von denen einer für einen allgemeinen Biguanideffekt, der andere für einen Substanzeffekt repräsentativ war.

Die Ergebnisse der Blutspiegeluntersuchungen (vgl. 4.2) wurden mit einer zweifachen Varianzanalyse ausgewertet, deren beide Faktoren die "Behandlung" mit Biguaniden und die nach Galactosebelastung verstrichenen "Zeiten" darstellten. Ergibt sich bei diesem Modell der Varianzanalyse eine signifikante Wechselwirkung zwischen den beiden Faktoren, sind die Haupteffekte von "Behandlungen" und "Zeiten" nicht mehr ohne weiteres interpretierbar. In diesen Fällen wurden daher im Anschluß einfache Effekte für den Faktor "Behandlungen" auf den verschiedenen Stufen des Faktors "Zeiten" berechnet. Hierdurch ergibt sich, zu welchem Zeitpunkt im einzelnen zwischen den Versuchsgruppen signifikante Unterschiede bestehen. Die gewählten Methoden sind bei WINER (1970) ausführlich dargestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Morphologischer Versuch

4.1.1 Entwicklung der Linsentrübungen

Bei den Tieren aller drei Gruppen entwickelte sich im Laufe des Versuches eine typische Galactosekatarakt (Abb. 16a-f). Die Geschwindigkeit der Trübungszunahme und das Ausmaß der Trübung bei Versuchsende war in den Gruppen verschieden.

Am 5. Versuchstag zeigten die Tiere der beiden Biguanidgruppen und die der Kontrollgruppen annähernd gleiche Trübungsverläufe Bereits am 7. Versuchstag waren die Linsen der Kontrollgruppen ohne Biguanidbehandlung um durchschnittlich 10% stärker getrübt als die Linsen in den Biguanidgruppen. Bis zum 22. Versuchstag zeigte sich dann in der unbehandelten Kontrollgruppe eine weiterhin beschleunigte Kataraktentwicklung gegenüber den mit Biguaniden behandelten Tieren.

In den Tabellen 5a-c wurden die Einzelergebnisse der einzelnen Gruppen mit Mittelwert und Standardabweichungen zusammengestellt. Abbildung 17 gibt eine graphische Darstellung der Ergebnisse.

Für die statistische Auswertung erfolgte eine inverse Sinustransformation der Werte (vgl. 3.5) entsprechend

$$X^* = \sqrt{\text{arc sin } \frac{x}{100}}$$

Abb. 16: Entwicklung einer typischen Galactosekatarakt bei Ratten: a) Bildung eines peripheren kleinvakuolären Trübungssaums in der prääquatrialen subkapsulären Rinde; b) Bildung größerer Vakuolen im Verlauf; c), d), e) allmähliche Verbreiterung des Trübungssaums, der schließlich die gesamte vordere Rinde einnimmt; f) mature Galactosekatarakt.

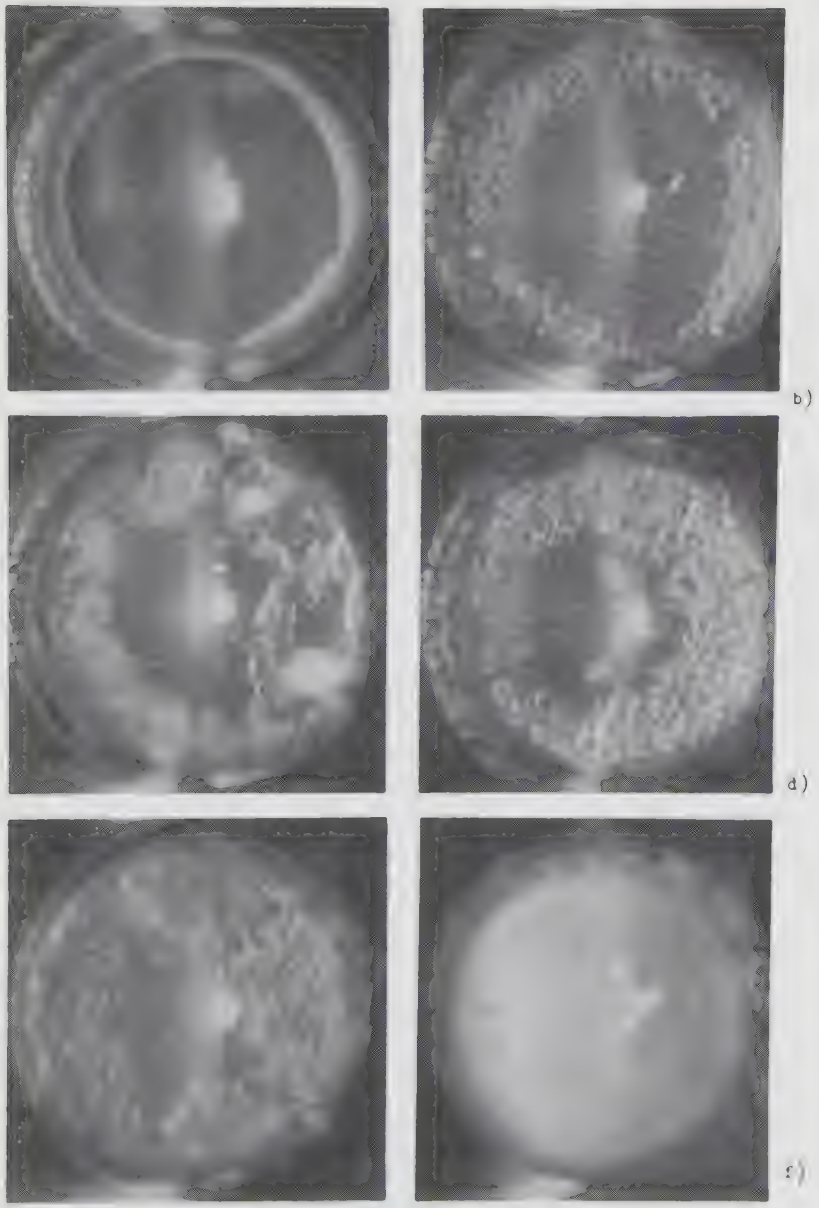


Abb. 16

Diese transformierten Werte sind in Tab. 6a-c zusammengestellt.

Die statistische Auswertung erfolgte für den 5. und 7. Versuchstag mit Hilfe der einfachen Varianzanalyse. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung enthielt Tabelle 7. Während am 5. Tag noch kein signifikanter Unterschied zwischen den Versuchsgruppen bestand, zeigte sich am 7. Tag dann ein signifikanter Behandlungseffekt. Eine Aufteilung des Behandlungseffektes in 2 orthogonale Kontraste, von denen einer für die zusammengefaßte Biguanidwirkung ("Biguanideffekt") und der andere für einen Unterschied zwischen den beiden Biguaniden (Substanzeffekt) repräsentativ sind, ergab einen signifikanten Biguanideffekt, jedoch keinen Unterschied zwischen Phenformin und Buformin.

Vom 15. - 22. Versuchstag erfolgte die Auswertung mit dem F - Test, da jetzt nur noch 2 Versuchsgruppen zur Verfügung standen. Am 15. Tag war das Ergebnis bei relativ großen Streuungen nicht signifikant, während am 18. und 22. Tag wieder ein signifikanter Einfluß von Phenformin auf die Trübungsentwicklung zu erkennen war.

Tab. 5a: Durch Planimetrie ermittelte Trübungswerte (getrübte Fläche in % der Gesamtlinsenfläche) bei den Tieren der Kontrollguppe 0, Mittelwerte und Standardabweichungen.

Gruppe 0

Tier Nr. \ Tag		5.	7.	15.	18.	22.
0.1	R	0	33,52	76,35	100,00	100,00
	L	0	33,84	91,66	100,00	100,00
0.2	R	0	31,21	76,62	66,93	78,13
	L	0	32,71	68,45	73,89	78,05
0.3	R	0	31,28	55,81	71,1	87,89
	L	0	36,14	65,92	85,67	100,00
0.4	R	30,76	38,13	55,3	76,13	97,94
	L	34,75	45,09	65,9	100,00	100,00
0.5	R	0	41,2	74,82	--	99,37
	L	0	43,14	73,8	77,81	82,76
0.6	R	24,37	33,95	100,00	100,00	100,00
	L	28,97	50,76	100,00	91,21	100,00
0.7	R	0	37,44	69,59	75,77	83,39
	L	0	39,82	78,98	75,58	81,29
0.8	R	0	40,51	--	76,92	85,15
	L	0	38,36	68,33	76,05	88,12
0.9	R	0	36,23	78,22	86,15	93,20
	L	0	34,9	90,5	100,00	100,00
0.10	R	0	32,12	78,09	83,91	85,37
	L	0	37,07	66,34	84,49	94,2
0.11	R	0	42,06	78,29	89,45	92,13
	L	0	37,07	66,34	84,49	94,2
0.12	R	0	39,36	--	95,3	92,08
	L	0	42,99	--	100,00	100,00
n		24	24	21	23	24
$\bar{x}$		4,95	38,15	75,66	85,77	91,99
s		11,42	4,9	12,09	10,87	7,8

Tab. 5b: Durch Planimetrie ermittelte Trübungswerte (getrübte Fläche in % der Gesamtlinsenfläche) bei den Tieren der Gruppe 1, Mittelwerte und Standardabweichungen.

Gruppe 1

Tier Nr. \ Tag		5.	7.	15.	18.	22.
1.1	R	0				
	L	0				
1.2	R	0				
	L	0				
1.3	R	30,06	38,03			
	L	30,99	39,06			
1.4	R	0	35,60	66,53	74,41	85,76
	L	0	32,87	71,97	71,81	86,27
1.5	R	0	34,81	76,25	--	83,43
	L	0	33,21	75,35	65,07	84,81
1.6	R	30,86	38,10	87,54	62,89	100,00
	L	27,78	43,64	78,93	65,86	100,00
1.7	R	0	29,31			
	L	0	20,55			
1.8	R	0	16,48	48,44	61,73	84,73
	L	0	22,80	51,64	63,79	78,82
1.9	R	0	28,10			
	L	0	28,01			
1.10	R	0	0			
	L	0	0			
1.11	R	0	--	--	70,09	82,09
	L	0	--	56,82	61,58	77,12
1.12	R	0	24,41	60,71	--	79,03
	L	0	22,99	62,87	--	86,31
n		24	18	11	9	12
$\bar{x}$		5,53	27,11	67,00	66,36	85,70
s		11,5	12,2	12,19	4,65	7,35

Tab. 5c: Durch Planimetrie ermittelte Trübungswerte (getrübte Fläche in % der Gesamtlinsenfläche) bei den Tieren der Gruppe 2, Mittelwerte und Standardabweichungen.

Gruppe 2

Tier Nr. \ Tag		5.	7.	15.	18.	22.
2.1	R	21,49	+			
	L	24,29				
2.2	R	0	25,64			
	L	0	27,51			
2.3	R	0	+			
	L	0				
2.4	R	23,50	30,88			
	L	21,49	28,76			
2.5	R	+	+			
	L					
2.6	R	0	+			
	L	0				
2.7	R	+	+			
	L					
2.8	R	+	+			
	L					
2.9	R	+	+			
	L					
2.10	R	0	+			
	L	0				
2.11	R	0	+			
	L	0				
2.12	R	0	+			
	L	0				
n		16	4			
$\bar{x}$		5,67	28,19			
s		10,17	2,2			

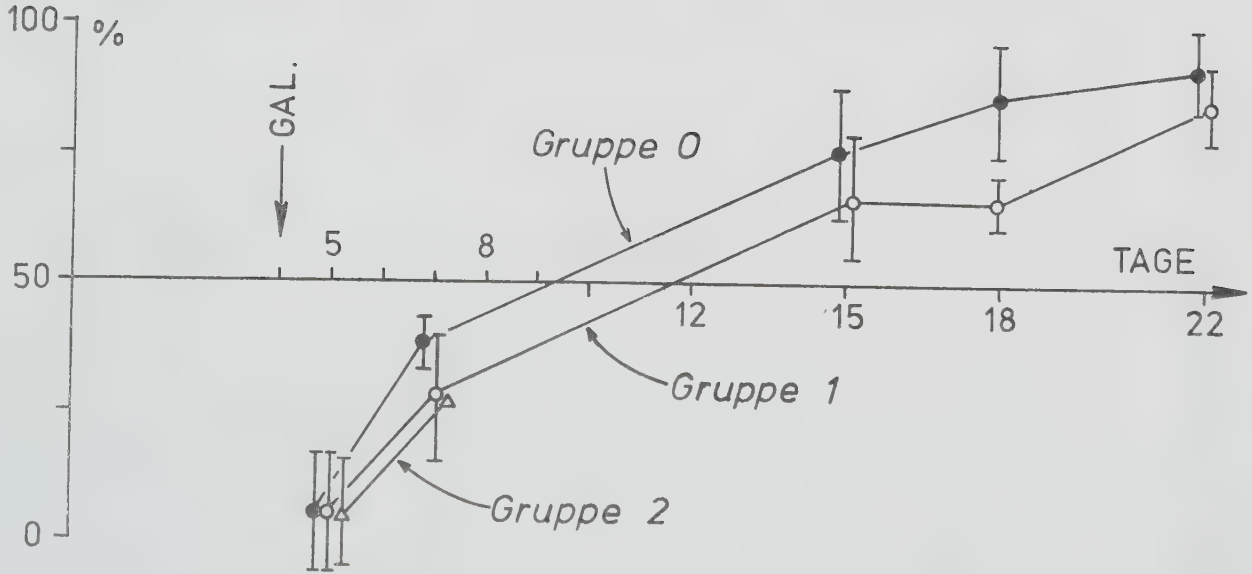


Abb. 17: Verlauf der Linsentrübungen (in %) in den einzelnen Tiergruppen

Tab. 6a: Ergebnisse der Gruppe 0, nach inverser Sinustransformation der Werte.

Gruppe 0

Tier Nr. \ Tag		5.	7.	15.	18.	22.
0.1	R	0	35,38	60,90	90,00	90,00
	L	0	35,57	73,21	90,00	90,00
0.2	R	0	33.97	61,08	54,89	62,12
	L	0	34,88	55,82	59,27	62,06
0.3	R	0	34,01	48,34	57,48	69,53
	L	0	36,95	54,29	67,76	90,00
0.4	R	33,69	38,13	48,04	60,75	81,75
	L	36,12	42,18	54,27	90,00	90,00
0.5	R	0	39,93	59,88	--	85,45
	L	0	41,06	59,22	61,90	65,47
0.6	R	29,58	35,64	90,00	90,00	90,00
	L	32,56	45,44	90,00	72,76	90,00
0.7	R	0	37,73	56,54	60,51	65,95
	L	0	39,12	62,71	60,39	64,37
0.8	R	0	39,53	--	61,29	67,33
	L	0	38,27	55,75	60,70	69,84
0.9	R	0	37,01	62,18	68,15	74,89
	L	0	36,21	72,05	90,00	90,00
0.10	R	0	34,53	62,09	66,35	67,52
	L	0	37,51	54,54	66,81	76,06
0.11	R	0	40,43	62,23	71,04	73,71
	L	0	41,47	60,52	68,34	70,40
0.12	R	0	38,86	--	77,48	73,65
	L	0	40,97	--	90,00	90,00
n		24	24	21	23	24
$\bar{x}$		5,5	38,12	61,60	71,12	76,25
s		12,6	2,91	10,89	12,55	11,70

Tab. 6b: Ergebnisse in Gruppe 1, nach inverser Sinustransformation der Werte.

Gruppe 1

Tier Nr. \ Tag		5.	7.	15.	18.	22.
1.1	R	0	⊢			
	L	0				
1.2	R	0	⊢			
	L	0				
1.3	R	33,25	38,08	⊢		
	L	33,83	38,68			
1.4	R	0	36,63	54,65	59,61	67,83
	L	0	34,98	58,03	57,93	68,25
1.5	R	0	36,16	60,83	--	65,98
	L	0	35,19	60,23	53,77	67,06
1.6	R	37,74	38,12	69,33	52,47	90,00
	L	31,81	41,35	62,68	54,24	90,00
1.7	R	0	⊢			
	L	0				
1.8	R	0	23,95	44,11	51,78	67,00
	L	0	28.52	45,94	53,01	62,60
1.9	R	0	32,01	⊢		
	L	0	31,96			
1.10	R	0	0	⊢		
	L	0	0			
1.11	R	0	--	--	56,84	64,96
	L	0	--	48,92	51,70	61,43
1.12	R	0	29,61	51,19	--	62,74
	L	0	28,65	52,46	--	68,29
n		24	18	11	9	12
$\bar{x}$		5,69	29,65	56,22	54,59	69,68
s		13,04	11,71	7,92	2,86	9,77

Tab. 6c: Ergebnisse in Gruppe 2 , nach inverser Sinustransformation der Werte.

Gruppe 2

Tier Nr. \ Tag		5.	7.	15.	18.	22.
2.1	R	27,62	✝			
	L	29,53				
2.2	R	0	30,42			
	L	0	31,64			
2.3	R	0	✝			
	L	0				
2.4	R	29,00	33,76			
	L	27,62	32,43			
2.5	R	✝	✝			
	L					
2.6	R	0	✝			
	L	0				
2.7	R	0	✝			
	L	0				
2.8	R	✝	✝			
	L					
2.9	R	✝	✝			
	L					
2.10	R	0	✝			
	L	0				
2.11	R	✝	✝			
	L					
2.12	R	0	✝			
	L	0				
n		16	4			
$\bar{x}$		7,11	32,06			
s		12,73	1,4			

Tab. 7: Ergebnisse der statistischen Auswertung der Trübungswerte in den Versuchsgruppen mit einfacher Varianzanalyse und orthogonalen Kontrasten (5. und 7. Tag für drei Versuchsgruppen) bzw. mit F - Test (15. und 22. Tag für zwei Versuchsgruppen).

Tag	Var. Urs.	S A Q	F G	M A Q	$\hat{F}$	p
5.	zwischen	28,01	2	14,00	0,09	$>0,05$
	innerhalb	9987,52	61	163,72	-	-
	gesamt	10015,53	63	-	-	-
7.	zwischen	759,31	2	379,65	6,45	$<0,01$
	K_1 (Biguanideffekt	740,30	1	740,30	12,57	$<0,01$
	K_2 (Substanzeffekt	19,01	1	19,01	$\ll 1$	-
	innerhalb	2532,94	43	58,91	-	-
	gesamt	3292,25	45	-	-	-
15.			1 30		2,10	$>0,05$
18.			1 30		15,01	$\ll 0,01$
22.			1 34		2,80	$>0,05$

4.1.2 Gewichtsverlauf und Mortalität in den Gruppen

Der Gewichtsverlauf zeigte keine Korrelation zu Allgemeinzustand und Mortalität in den einzelnen Gruppen. Die Gruppenmittelwerte wurden in Tabelle 8 zusammengestellt und in Abb. 18 graphisch dargestellt.

Bis zum 4. Versuchstag nahmen die Tiere in allen Gruppen gleichmäßig zu. Es bestand kein Unterschied zwischen den mit Biguaniden behandelten Tieren und den Tieren der unbehandelten Kontrollgruppe.

Mit Beginn der Galactose - Diät am 4. Versuchstag kam es in allen Gruppen zu einem geringen Gewichtsabfall, der sich zwischen den Gruppen allerdings nicht wesentlich unterschied.

Erst vom 10. Tag an zeigte sich eine unterschiedliche Gewichtsentwicklung zwischen den Phenformin - behandelten Tieren der Gruppe 1, die wieder zunahmen, und den Kontrolltieren der Gruppe 0, deren Gewicht gleich blieb. (Tab. 8, Abb. 18). Eine statistische Auswertung mit Varianzanalyse bzw. F - Test ergab keine signifikanten Unterschiede am 1., 4. und 10. Tag, während der Anstieg in der Phenformingruppe am 18. Tag gegenüber der Kontrollgruppe signifikant war (Tab.9).

Tab. 8: Mittlere Tiergewichte (in g) in den Versuchsgruppen.

Tag / Gruppe	1.	4.	10.	18.
0	110,58 ± 6,6	119,83 ± 7,5	113,92 ± 7,18	113,08 ± 7,8
1	106,90 ± 5,8	115,33 ± 6,95	113,22 ± 6,12	126,60 ± 7,76
2	109,40 ± 5,7	117,58 ± 4,8		

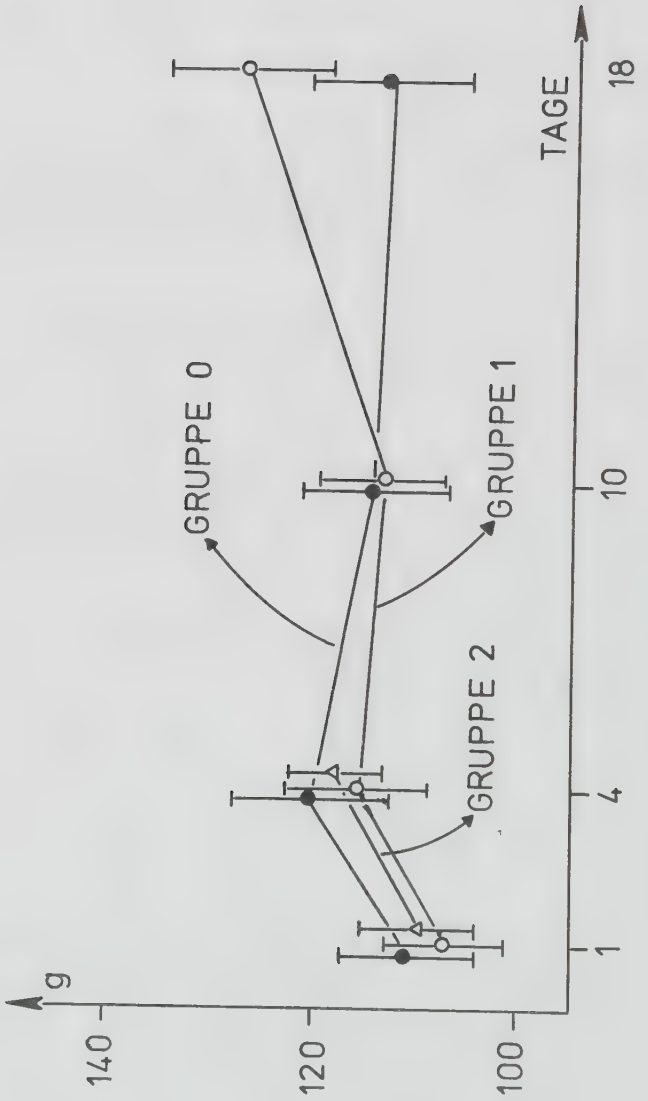


Abb. 18: Verlauf des Tiergewichtes (in g) in den einzelnen Gruppen.

Tab. 9: Statistische Auswertung der Körpergewichte der Versuchsgruppen.
Einfache Varianzanalyse am 1. und 4. Versuchstag (3 Gruppen); F - Test am 10. und 18. Tag (2 Gruppen).

Tag	Var. Urs.	S A Q	F G	M A Q	$\hat{F}$	p
1.	zwischen	84,74	2	42,37	1,16	>0,05
	innerhalb	1206,59	33	36,56	-	-
	gesamt	1291,33	35	-	-	-
4.	zwischen	121,50	2	60,76	1,34	>0,05
	innerhalb	1311,36	29	45,22	-	-
	gesamt	1432,86	31	-	-	-
10.			1		0,05	>0,05
			18			
18.			1		12,06	<0,01
			16			

Die Mortalität in den verschiedenen Gruppen ergibt sich aus Tabelle 10. Während in der Kontrollgruppe 0 keine Ausfälle zu verzeichnen waren, starben in der Phenformingruppe 1 bis zum 15. Tag die Hälfte der Tiere. In der Buformingruppe 2 waren bis zum 15. Tag alle Tiere ad exitum gekommen.

Tab. 10: Tierbestand in den einzelnen Gruppen während der gesamten Versuchsdauer.

Tag / Gruppe	1.	5.	7.	15.	18.	22.
0	12	12	12	12	12	12
1	12	12	9	6	6	6
2	12	8	2	-	-	-
Gesamt	36	32	23	18	18	18

4.2 Untersuchung von Blutzuckerspiegeln

Die Ergebnisse der Galactose und Glucosebestimmungen im Blut nach Applikation von 2 x 125 mg Galactose im Abstand von 15 Minuten sind in Tabelle 11 aufgeführt. Tabelle 12 bringt eine Zusammenstellung der Mittelwerte mit Standardabweichungen. Eine graphische Darstellung bringt Abbildung 19.

Der Versuch zeigte eine deutliche Beeinflussung der Galactosespiegel nach Vorbehandlung mit Biguaniden.

Nach Phenformin (2 x 100 mg/kg Körpergewicht täglich über 4 Tage) stiegen die Galactosespiegel nach 30' durchschnittlich auf 157,77 mg/100ml an. Zwischen 30' und 120' erfolgte ein fast linearer Abbau. In dieser Zeit stieg die Blutglucose von durchschnittlich 78,25 mg/100ml auf 97,0 mg/100ml linear an.

Nach Buformin (2 x 50 mg/kg/die über 4 Tage) war der initiale Galactoseanstieg auf durchschnittlich 214,56 mg% deutlich höher als bei Phenformin, der Abbau erfolgte zwischen 30' und 60' sehr steil und lag nach 120' deutlich niedriger als unter Phenformin. Demgegenüber war gleichzeitig ein deutlicher

Anstieg der Blutglucose festzustellen, der mit 130 mg/100ml weit über dem Kontrollwert lag.

Die statistische Auswertung mit einer zweifachen Varianzanalyse (Tab. 13a und 14a) ergab für Galactose ein signifikantes Ergebnis für die Faktoren Biguanidbehandlungen ("Behandlungen") und Zeit nach Applikation ("Zeit").

Die ebenfalls signifikante Wechselwirkung zwischen den Faktoren bedeutet, daß das Ausmaß des Behandlungseffekts nennenswert von der nach Applikation verstrichenen Zeit abhängt. Aus diesem Grund wurden im Anschluß einfache Effekte für die Faktoren "Behandlungen" auf den 3 Stufen des Faktors "Zeiten" berechnet (Tab. 13b). Sie lassen erkennen, daß an allen drei Terminen ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand.

Das gleiche gilt für die statistische Auswertung der Glucosespiegel. Auch hier sind sowohl der Behandlungseffekt als auch der Zeiteffekt und die Wechselwirkung signifikant. In diesem Fall läßt die Berechnung einfacher Effekte erkennen, daß ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nicht nach 30', wohl aber nach 60 und 120 Minuten bestand (Tab. 14b).

Tab. 11: Ergebnisse der Blutzuckerbestimmungen nach Vorbehandlung mit Biguaniden und Galactosebelastung (Einzelwerte).

		Glucose mg/100ml			Galactose mg/100ml		
		30'	60'	120'	30'	60'	120'
0 (Kontrolle)	0.1	86	99	95	221	196	108
	0.2	96	100	102	224	183	95
	0.3	84	88	92	231	194	96
	0.4	81	106	111	236	209	108
	0.5	85	89	99	225	190	95
1 (Phenformin)	1.1	91	90	97	162	148	113
	1.2	75	80	94	156	145	99
	1.3	82	92	100	156	139	93
	1.4	65	75	-	158	140	-
2 (Buformin)	2.1	94	138	108	205	108	94
	2.2	85	123	107	219	99	84
	2.3	84	129	126	220	98	83

Tab. 12: Konzentrationen von Galactose und Glucose (mg/100ml) im Blut der Versuchstiere 30, 60 und 120 Minuten nach Applikation durch Schlundsonde (Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen).

		GRUPPE		
		0 Kontrolle	1 Phenformin 2 x 100 mg/kg	2 Buformin 2 x 50 mg/kg
Galactose	30'	227,4 ± 6,0	158,0 ± 2,8	214,7 ± 8,4
	60'	194,4 ± 9,6	143,0 ± 4,2	101,7 ± 5,5
	120'	100,4 ± 7,0	101,7 ± 10,3	87,0 ± 6,1
Glucose	30'	86,4 ± 5,7	78,3 ± 10,2	87,7 ± 5,5
	60'	96,4 ± 7,7	84,3 ± 8,1	130,0 ± 7,5
	120'	100,0 ± 7,2	97,0 ± 3,0	113,6 ± 10,7

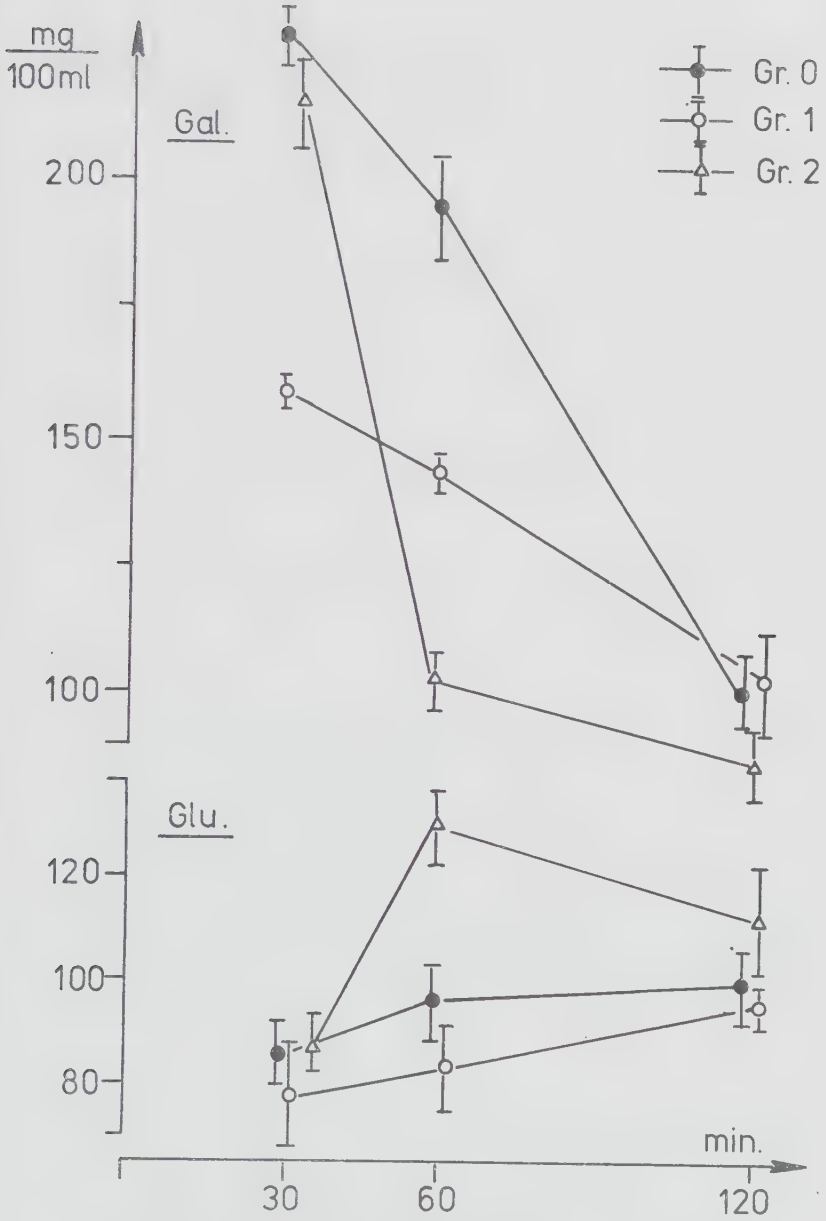


Abb. 19: Galactose- und Glucose-Blutspiegel bei Ratten nach Applikation von 250 mg Galactose durch die Schlundsonde, in Abhängigkeit von einer Biguanidvorbehandlung über 3 Tage.

Tab. 13: Statistische Auswertung der Galactosespiegel zu verschiedenen Zeiten nach Behandlung mit Biguaniden.

a) Zweifache Varianzanalyse, Methode der nicht gewichteten Mittel.

Var. Urs.	S A Q	F G	M A Q	$\hat{F}$	p
Behandlungen	11673,16	2	5836,58	119,72	$\ll 0,01$
Zeiten	59669,49	2	29834,74	611,99	$\ll 0,01$
W W	14881,51	4	3720,38	76,32	$\ll 0,01$
innerhalb	1267,60	26	48,75	-	-

b) Zerlegung des Behandlungseffektes und der Wechselwirkung in einfache Effekte für die verschiedenen Zeiten nach Applikation.

Var. Urs.		S A Q	F C	M A Q	$\hat{F}$	p
Behandlung zu	30'	10104,13	2	5052,07	103,63	$\ll 0,01$
	60'	15960,49	2	7980,25	163,70	$\ll 0,01$
	120'	490,05	2	245,03	5,03	$< 0,05$
innerhalb		1267,60	26	48,78	-	-

Tab. 14: Statistische Auswertung des Glucosespiegels zu verschiedenen Zeiten nach Behandlung mit Biguaniden.

a) Zweifache Varianzanalyse, Methode der nicht gewichteten Mittel.

Var. Urs.	S A Q	F G	M A Q	$\hat{F}$	p
Behandlungen	3317,74	2	1658,87	27,61	<0,01
Zeiten	2788,91	2	1394,46	23,21	<0,01
W W	1621,17	4	405,29	6,75	<0,01
innerhalb	1562,04	26	60,08	-	-

b) Zerlegung der Behandlungseffekte und der Wechselwirkung in einfache Effekte für die verschiedenen Zeiten nach Applikation.

Var. Urs.		S A Q	F G	M A Q	$\hat{F}$	p
Behandlung zu	30'	193,35	2	96,68	1,61	-
	60'	4155,90	2	2077,95	34,59	<0,01
	120'	589,66	2	294,83	4,91	<0,05
innerhalb		1562,04	26	60,08	-	-

5 Diskussion

Es war das Ziel der vorliegenden Arbeit zu untersuchen, ob Biguanide einen Einfluß auf die Entwicklung einer experimentellen Zuckerkatarakt ausüben. HENRICHS hatte 1966 überraschenderweise festgestellt, daß eine kombinierte Behandlung mit D - Xylose (25 mg intraperitoneal) und Phenformin (0,0125 % im Futter), die Entwicklung einer Xylosekatarakt beschleunigt und verstärkt. Eine Erklärung für dieses Verhalten hatte er nicht geben können.

PATTERSON (pers. Mitt. an BECKMANN, 1971) hatte dagegen eine Beschleunigung der Xylosekatarakt durch Phenformin nicht gesehen.

Ein solches Verhalten schien jedoch grundsätzlich denkbar. Biguanide senken den Blutzucker nicht durch eine Wirkung auf den Inselapparat, sondern durch eine gesteigerte Aufnahme von Glucose in die Peripherie. An der Linse ist die Glucoseaufnahme zwar anscheinend insulinunabhängig, sie ließ sich jedoch in vitro durch Zugabe von Phenformin zum Inkubationsmedium steigern (GILES & HARRIS, 1959). Daher dürfte es sich hierbei um eine insulinunabhängige Wirkung der Biguanide handeln.

Da sich die kataraktogenen Zucker in ihrer Wirkung ergänzen können (PATTERSON,1953), wäre eine zusätzliche kataraktogene Wirkung der Biguanide auf die Xylosetrübung vorstellbar, wenn auch in vitro durch eine gleichzeitig gesteigerte Glucoseaufnahme in die Linse zu der bekannten Xylitanhäufung auch noch eine vermehrte Sorbitbildung käme.

Allerdings ist die Steigerung der Glucoseaufnahme durch Biguanide in die Linse nicht besonders groß (+ 40%; GILES & HARRIS, 1959),und gleichzeitig kommt es zu einem Lactatanstieg (um ca. 20%; HENRICHS, 1966), was auf einen vermehrten glykolytischen Abbau des erhöhten Glucoseangebotes hinweisen würde. Demnach ist es doch weniger wahrscheinlich, daß durch Biguanide eine wesentlich gesteigerte Sorbitproduktion und

damit eine kombinierte Sorbit - Xylit - Katarakt entstehen könnte.

Aus diesem Grunde sollte in eigenen Experimenten noch einmal untersucht werden, wie sich die Entwicklnug einer experimentellen Zuckerkatarakt unter der Therapie mit Biguaniden verhält.

Während die Xylose - Katarakt aufgrund ihrer morphologischen Entwicklung nur grob quantifizierbar ist, stellt die experimentelle Galactosekatarakt ein weit besseres Versuchsmodell zur Erfassung derartiger Zusammenhänge dar. Da sie sich zunächst flächig in der Linsenrinde ausbreitet, kann ihre Entwicklung durch planimetrische Auswertung an Linsenphotographien genau verfolgt und in Form harter Daten charakterisiert werden. Die Methodik wurde bei KOCH et al. (1971) dargestellt.

Im Gegensatz zu den Beobachtungen HENRICH's zeigen die eigenen Ergebnisse, daß die Galactosekatarakt bei jungen Ratten eine deutlich langsamere Progredienz besitzt, wenn man ihnen gleichzeitig Biguanide verabreicht.Das entspricht den Erfahrungen von HAMMAR (1965) an alloxandiabetischen Ratten. Während hier Phenformin keine Änderung bereits bestehender diabetischer Katarakte bewirkte, zeigte sich eine deutliche Verzögerung der Kataraktentwicklung, wenn frühzeitig Biguanide (Phenformin) in ausreichender Dosis verabreicht wurden.

SCHRADER (1961) beschrieb die Verzögerung einer Xylose - Katarakt unter Insulinbehandlung. Er führte diese Erscheinung darauf zurück, daß eine durch Xylose blockierte Glucoseaufnahme der Linse durch Insulingaben verbessert würde, wodurch der Kohlenhydratstoffwechsel der Linse wieder normalisiert würde. Obwohl diese Interpretation SCHRADER's wohl nicht mehr aufrechterhalten werden kann, ist seine Beobachtung interessant und steht mit meinen Ergebnissen im Einklang.

Nach heutigen Anschauungen über den Wirkungsmechanismus von Insulin und Biguaniden ist für die beobachtete Verzögerung

von Zuckerkatarakten eher folgender Mechanismus anzunehmen. Sowohl der Glucoseübertritt ins Kammerwasser (KINSEY & REDDY, 1961), als auch der Glucoseeinstrom in die Linse (GILES & HARRIS, 1959) sind insulinunabhängige Vorgänge. In insulinabhängigen Organen wird die Aufnahme von Monosacchariden durch Insulin erhöht. Dieser Effekt ist nicht spezifisch für Glucose, sondern für alle Monosaccharide, die an den ersten drei C-Atomen die gleiche Konfiguration aufweisen wie Glucose, also auch für Galactose, Xylose und Arabinose (BUDDECKE, 1971).

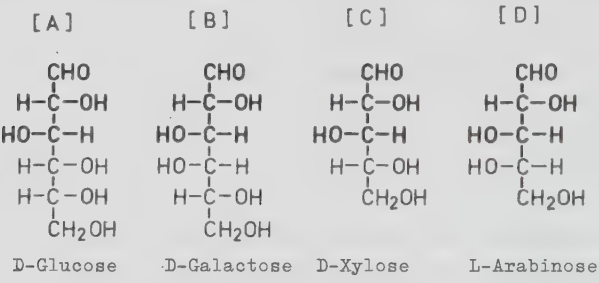


Abb. 20: Strukturformeln der Zucker Glucose [A], Galactose [B], Xylose [C] und Arabinose [D].

Aus diesem Grunde dürfte die von SCHRADER (1961) beschriebene Verzögerung der Xylose - Katarakt darauf beruhen, daß durch die Insulintherapie der Xyloseblutspiegel gesenkt wurde. Da auch die Biguanide, ähnlich wie Insulin, eine starke Aktivierung der Galactose - Elimination aus dem Blut bewirken (LIPPMANN, 1966), ließ sich durch eine Senkung des Galactosespiegels auch bei den eigenen Experimenten eine Verzögerung der Kataraktentwicklung unter Biguanidtherapie erwarten.

Aus diesem Grunde wurde in einer weiteren Versuchsreihe geprüft, wie sich eine Vorbehandlung mit Biguaniden auf das Verhalten der Glucose- und Galactosespiegel im Blut junger Ratten nach einer Galactosebelastung auswirkt. Wie erwartet, zeigten sich signifikant niedrigere Galactoseblutspiegel bei den mit den Biguaniden vorbehandelten Ratten.

Ein gleichzeitig beobachteter Anstieg der Blutglucosespiegel ist möglicherweise ein Ausdruck einer vermehrten Umwandlung von Galactose in Glucose. Dies wird besonders deutlich bei der mit Buformin behandelten Gruppe. Hier ist ein besonders starker Abfall in der 2. halben Stunde von einem deutlichen Anstieg des Glucosespiegels auf 130 mg/100ml begleitet.

Die Ergebnisse der eigenen Experimente und die Durchsicht der einschlägigen Literatur über den Wirkungsmechanismus der Biguanide lassen sich also dahingehend interpretieren, daß das verzögerte Auftreten und die schwächere Ausbildung der Galactosekatarakte auf eine Senkung der Galactosespiegel durch Buformin und Phenformin zurückzuführen ist.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, welchen Einfluß die Biguanide Phenformin und Buformin auf die Entwicklung experimenteller Galactosekatarakte bei jungen Ratten haben. Aufgrund eines Hinweises aus der Literatur bestand die Vorstellung, daß die blutzuckersenkende Wirksamkeit dieser Substanzen die Katarakt-Entwicklung verzögern könnte.

Die Resultate der vorliegenden Versuche lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Die Galactosekatarakt bei jungen Ratten besitzt eine deutlich langsamere Progredienz, wenn man gleichzeitig die Biguanide Phenformin oder Buformin (100 mg/kg Körpergewicht täglich) verabreicht. In dieser Dosierung erwies sich Buformin als deutlich toxischer und führte bei allen Tieren zum Exitus vor dem 15. Tag.
2. Das verzögerte Auftreten und die schwächere Ausbildung der Galactosekatarakte sind wahrscheinlich auf eine Senkung der Galactosespiegel durch die Biguanide zurückzuführen, wie sich aus Verlaufsuntersuchungen der Blutspiegel nach Galactosebelastung ergibt.

7 Literaturverzeichnis

BECKMANN, R.: Zum Wirkungsmechanismus der Biguanide. Dtsch. med. Wschr. 90, 1589 - 1594 (1965)

BECKMANN, R.: Zur Pharmakodynamik der Biguanide. In OBERDISSE, K., DAWECKE, H. & MICHAEL, G.: 2. Internat. Biguanid Symp., Düsseldorf 1967, S. 3 - 13, Thieme: Stuttgart (1968)

BECKMANN, R.: Biguanide (Experimenteller Teil). In: AUMÜLLER, W. & BÄNDER, A.: Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Bd. XXIX, 439 - 595, Springer: Berlin (1971)

BERGER, W.: Ursachen für das Zustandekommen der blutzuckersenkenden Wirkung der Biguanide. Praxis, 1203 - 1206 (1970)

BERGER, S., DOWNEY, J.L. & TRAISMAN, H.S.: Effect of phenformin on the cortisone glucose tolerance test. Ann. N.Y. Acad. Sci. 148, 859 - 867 (1968)

BERGMEYER, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse. 2 Bde. 3. Aufl. Verlag Chemie: Weinheim (1974)

BOTTERMANN, P., SCHWEIGART, U. & ERMLER, R.: Funktioneller Antagonismus von Prednisolon und Buformin auf den Kohlenhydratstoffwechsel gesunder Personen. Med. Klin. 71, 275 - 280 (1976a)

BOTTERMANN, P., SCHWEIGART, U. & ERMLER, R.: Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von Buformin mit Hilfe tritiierter Glucose bei stoffwechselgesunden Personen. Med. Klin. 71, 1423 - 1428 (1976b)

BUDDECKE, E.: Grundriß der Biochemie. 2. Aufl. De Gruyter: Berlin (1971)

BUTTERFIELD, W.J.H. & WICHELOW, M.J.: The hypoglycaemic action of phenformin. Effect of phenformin on glucose metabolism in peripheral tissues. Diabetes 11, 281 - 286 (1962)

BUTTERFIELD, W.J.H.: The action of biguanides on the peripheral tissues. In: OBERDISSE, K., DAWECKE, H. & MICHAEL, G.: 2. Internat. Biguanid Symp., Düsseldorf 1967, S. 33 - 42, Thieme: Stuttgart (1968)

BUTTERFIELD, W.J.H.: The effects of phenformin on peripheral glucose utilisation and insulin action in obesity and diabetes mellitus. Ann. N.Y. Acad. Sci. 148, 724 - 729 (1968)

CZYZYK, A. & LAWECKI, J.: Untersuchungen über den Einfluß von Phenylaethylbiguanid auf den Verlauf von Belastungsproben mit Insulin, Tolbutamid und Glucose bei Diabetes mellitus. Diabetologia 2, 62 - 68 (1966)

CZYZYK, A., LAWECKI, J., SADOWSKI, J., PONIKOWSKA, J. & SZCZEPANIK, Z.: Effects of biguanides on intestinal absorption of glucose. Diabetes 17, 492 - 498 (1968)

CASPARY, W.F. & CREUTZFELD, W.: Analysis of the inhibitory effect of biguanides on intestinal glucose absorption: Inhibition of active sugar transport. Diabetologia 7, 379 - 385 (1971)

CONNON, J.J.: A differential action of phenformin in normal and diabetic rat livers. Diabetologia 9, 47 - 49 (1973)

DARDENNE, M.U. & KIRSTEN, G.: Presence and metabolism of amino acids in young and old lenses. Exp. Eye Res. 1, 415 - 421 (1962)

ECKERT, H.: Untersuchungen über den Einfluß verschiedener systematisch applizierter Corticosteroide auf die Entwicklung einer Galactosekatarakt bei jungen Ratten. Diss. Bonn (1976)

FRANK, E., NOTHMANN, M. & WAGNER, A.: Über synthetisch dargestellte Körper mit insulinartiger Wirkung auf den normalen und den diabetischen Organismus. Klin. Wschr. 5, 2100 - 2107 (1926)

FRIEDENWALD, J.S. & RYTEL, D.: Contributions to the histopathology of cataract. Arch. Ophthal. 53, 825 - 831 (1955)

FISCHER, F.P.: Über den Linsenstoffwechsel und Kataraktentstehung Ophthalmologica 114, 1 - 9 (1947)

GILES, K M. & HARRIS, J.E.: The accumulation of C^{14} from uniformly labeled glucose by the normal and diabetic rabbit lens. Amer. J. Ophthal. 48, II, 508 - 516 (1959)

GITZELMANN, R.: Hereditary galactokinase deficiency, a newly recognized cause of juvenile cataracts. Pediat. Res. 1, 14 - 23 (1967)

GOMEZ, F., JEQUIER, E., RUEEDI, B. & FELBER, J.P.: Peripheral action of butylbiguanide in man: increased glucose uptake and glucose oxidation. Diabetologia 6, 628 - 632 (1970)

GRODSKY, G.M., KARAM, J.H., PAVLATOS, F.Ch. & FORSHAM, P.H.: Reduction of phenformin of excessive insulin levels after glucose loading in obese and diabetic subjects. Metabolism 12, 278 - 286 (1963)

GUTSCHE, H.: Wert der Biguanide in der Diabetestherapie. Der Diabetiker 21, 288 - 289 (1971)

HAECKEL, R. & HAECKEL, H.: Inhibition of gluconeogenesis from lactate by phenylethylbiguanide in the perfused guinea pig liver. Diabetologia 8, 117 - 124 (1972)

HAMMAR, H.: The effect of insulin and phenformin on the fluorescence of the eye lens in alloxan diabetic rats. Acta Soc. med. Upsal. 70, 97 - 106 (1965)

HART, A. & COHEN, H.: Treatment of obese non-diabetic patients with phenformin. A double - blind cross-over trial. British Med. J. I, 22 - 24 (1970)

HENRICHS,H.: Über den Einfluß von Biguaniden auf den Kohlenhydratstoffwechsel der Augenlinse. Versuch einer Beeinflussung der experimentellen Xylose-Katarakt. Diss. Bonn (1966)

HESS, C.: Pathologie und Therapie des Linsensystems. In: GRAEFE, A. & SAEMISCH, E.T.: Handbuch der gesamten Augenheilkunde. 3. Aufl., 2. Teil, Kapitel IX, Engelmann: Leipzig (1911)

HOCKWIN, O., BERGEDER, H.D., FINK, H. & NINNEMANN, U.: Untersuchungen zur Latenzzeit der Galactosekatarakt von Ratten,Einfluß von Röntgenbestrahlung und Diätbeginn bei verschieden alten Tieren. Graefes Arch. Ophthal. 189, 171 - 178 (1974)

HOCKWIN, O., BERGEDER, H.D., OKAMOTO,T., KLEIN, W., FERRARI, L., STREIT, W. & KAISER, L.: Kataraktentstehung durch Addition verschiedener Einflußfaktoren. 118. Versammlg. Verein Rhein.-Westf. Augenärzte, S. 46 - 54. Zimmermann: Balve/ Westf. (1968)

HOCKWIN, O., BLUM, G., KORTE, I., MURATA, T., RADETZKI, W. & RAST, F.: Studies on the citric acid cycle and its portion of glucose breakdown by calf and bovine lenses in vitro. Ophthal. Res. 2, 243 - 248 (1971)

HOCKWIN, O., SCHMUTTER, J. & MÜLLER, H.K.: Untersuchung über Gewicht und Volumen verschieden alter Rinderlinsen. Graefes Arch. Ophthal. 166, 136 - 151 (1963)

HOLLOBAUGH, S.L., RAO, M.B. & KRUGER, F.A.: Studies on the site and mechanism of action of phenformin. I. Evidence for significant "nonperipheral" effects of phenformin on glucose metabolism in normal subjects. Diabetes 19, 45 - 49 (1970)

ISSELBACHER, K.J., ANDERSON, E.P., KURAHASHI,K. & KALCKAR, H.M.: Congenital galactosemia, a single enzymatic block in galactose metabolism. Science 123, 635 - 636 (1956)

JANGAARD, N.O., PEREIRA, J.N., PINSON, R. & CONN, G.: Metabolic effects of the biguanides and possible mechanism of action. Diabetes 17, 96 - 104 (1968)

KELLER, H.W., KOCH, H.-R. & OHRLOFF, C.: Experimental arabinose cataracts in young rats. Ophthal. Res. 9, 205 - 212 (1977)

KINOSHITA, J.H.: Cataracts in galactosemia. Invest. Ophthal. 4, 786 - 799 (1965)

KINSEY, U.E. & REDDY, D.V.N.: Transport of glucose across blood-aqueous barriers, as affected by insulin. J. Physiol., Lond. 156, 8 - 16 (1961)

KISSEBAH, A.H., ADAMS, P.W. & WINN, V.: Inter-relationship between insulin secretion and plasma-free fatty acid and triglyceride transport kinetics in maturity onset diabetes and the effect of phenetylbiguanid (phenformin). Diabetologia 10, 119 - 130 (1974)

KLEIFELD, O.: Beiträge zum intrakapsulären Akkommodationsmechanismus. Docum. ophthal. 10, 132 - 173 (1956)

KLEIFELD, O. & HOCKWIN, O.: Die Bedeutung des Sauerstoffes für den Stoffwechsel der Linse. Graefes Arch. Ophthal. 162, 346 - 349 (1960)

KOCH, H.-R.: Klinische und experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Corticosteroiden auf die Augenlinse. Habilitationsschrift Bonn (1976)

KOCH, H.-R., DÜMLING, H., HOCKWIN, O. & RAST, F.: Investigations on the influence of Oxyphenbutazone on formation of galactose-induced cataracts in rats. Ophthal. Res. 2, 60 - 63 (1971)

KOCH, H.-R., EBERTZ, K.H. & HOCKWIN, O.: Konservative Kataraktherapie in Klinik und Experiment. Docum. ophthal. 35, 85 - 286 (1973)

KOCH, H.-R., ECKERT, H. & WENDT, H.: Investigations on the influence of different corticosteroids on the development of galactose cataracts in rats. Albrecht v. Graefes Arch. klin. exp. Ophthal. 198, 105 - 112 (1976b)

KOCH, H.-R., HOCKWIN, O. & OHRLOFF, C.: Metabolic Disorders of the lens. Metabol. Ophthal. 1, 55 - 62 (1976a)

KRUGER, F.A., ALTSCHULD, R.A., HOLLOBAUGH, S.L. & JEWETT, B.: Studies on the site and mechanism of action of phenformin. Diabetes 19, 50 - 52 (1970)

KREISBERG, R.A.: Glucose metabolism in normal and obese subjects. Effect of phenformin. Diabetes 17, 481 - 488 (1968)

LANGMANN, J.: Medizinische Embryologie. Stuttgart (1974)

LEYDHECKER, W.: Grundriß der Augenheilkunde. Berlin (1973)

LIPPMANN, H.G.: Galactose-Permeation unter N_1, n-Butylbiguanid. Klin. Wschr. 44, 846 - 847 (1966)

LOSERT, W., SCHILLINGER, E., KRAAZ, W., LOGE, O. & JAHN, P.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkungsweise der Biguanide. Arzneimittelforsch. 22, 1157 - 1169 (1972)

LYNSGOE, J. & TRAP JENSEN, J.: Phenformin-induced hypoglycaemia in normal subjects. British med. J. II, 224 - 226 (1969)

MADISON, L.L. & UNGER, R.H.: Effect of phenformin on peripheral glucose utilisation in human diabetic and nondiabetic subjects. Diabetes 9, 202 - 206 (1960)

MEHNERT, H. & FÖRSTER, H.: Stoffwechselkrankheiten. Biochemie und Klinik. Thieme: Stuttgart (1975)

MÜLLER, H.K., HOCKWIN, O. & DARDENNE, U.: Über den Stoffwechsel der Linse. Almanach für die Augenheilkunde, S. 101 - 120, Lehmann: München (1964)

PATTERSON, J.W.: Cataracts caused by carbohydrates. Amer. J. Ophthal. 36, 143 - 149 (1953)

PATTERSON, J.W.: Cataractogenic sugars. Arch. Biochem. Biophys. 58, 24 - 30 (1955)

PATTERSON, J.W. & BUNTING, K.W.: Lens cell membrane permeability and cataract formation. Proc. soc. exp. Biol. Med. 115, 1156 - 1158 (1964)

PEREIRA, V.G., WAJCHENBERG, B.L. & SHNAIDER, J.: Mechanism of action of Phenetylbiguanide in normal subjects. Diabetes 16, 302 - 305 (1967)

SAUTTER, H.: Erkrankungen der Linse. In: VELHAGEN, Der Augenarzt Bd. III, 1121 - 1222 (1975)

SCHILLING, J.: Über die orale Behandlung des Diabetes mellitus mit Biguaniden. Z. inn. Med. 14, 753 - 759 (1959)

SCHÖFFLING, K., MEHNERT, H. & HAUPT, E.: Die Behandlung des Diabetes mellitus mit oralen Antidiabetika. In: MEHNERT, H. & SCHÖFFLING, K.: Diabetologie in Klinik und Praxis. Teil 4, 399 - 472. Thieme : Stuttgart (1974)

SCHRADER, K.E.: Morphologie und Pathogenese der experimentellen Xylosekatarakt. Graefes Arch. Ophthal. 163, 422 - 443 (1961)

SEARLE, G.L., GULLI, R. & CAVALLIERI, R.R.: Effect of phenformin in nondiabetic humans. Estimation of glucose turnover rate and cori cycle activity. Metabolism 18, 148-154 (1969)

SIPPEL, T.O.: Changes in the water, protein and glutathione contents of the lens in the course of galactose cataract developments in rats. Invest. Ophthal. 5, 568-575 (1966)

SÖLING, H.D., DITSCHUNEIT, H.: Der Wirkungsmechanismus der oralen Antidiabetica: Biguanide. VII. Der Wirkungsmechanismus der blutzuckersenkenden Guanidinderivate. In: PFEIFFER, E.F.: Handbuch des Diabetes mellitus, Bd. I, S. 703 - 712 Lehmanns: München (1969)

THIEL, R.: Die Erkrankungen der Linse. In: Atlas der Augenkrankheiten. Thieme: Stuttgart (1963)

VOGT, A.: Linse und Zonula. In: Lehrbuch und Atlas der Spaltlampenmikroskopie des lebenden Auges. Bd. 2. Springer: Berlin (1931)

WALDEYER, A.: Anatomie des Menschen. Teil II, De Gruyter: Berlin (1973)

WARREN, A. & WILSON, M.D.: Cataracts and galactose metabolism. Trans. Amer. Ophthal. Soc. 69, 698 - 704 (1967)

WATANABE, C.K.: Studies in the metabolic changes induced by administration of guanidine bases. I. Influence of injected guanidine hydrochloride upon blood sugar content. J. Biol. Chem. 33, 253 - 265 (1918)

WICHELOW, M.J. & BUTTERFIELD, W.J.H.: In vivo studies in man on hypoglycaemic action of phenformin. Postgrad. Med. J. 24 - 28 (1969)

WINER, B.J.: Statistical principles in experimental design. Mc Graw-Hill: London & New York (1970)

Lebenslauf

Am 18. 6. 46 wurde ich als Tochter der Eheleute Bernhard Schmitz und Frau Katharina geb. Jussen in Düren-Mariaweiler geboren. Von 1952 - 1956 besuchte ich die Grundschule in Mariaweiler. Im Herbst 1966 legte ich die Reifeprüfung am Gymnasium für Frauenbildung der St. Angela Schule in Düren ab. Von 1966 - 1969 studierte ich an der Pädagogischen Hochschule in Bonn und legte die 1. Lehrerprüfung für das Lehramt an Grund- und Hauptschulen des Landes NRW ab. 1971 erfolgte die 2. Lehrerprüfung am Bezirksseminar in Köln. Von 1972 - 1973 war ich als Lehrerin z. A. an einer Sonderschule für Lernbehinderte in Bornheim-Uedorf tätig.

Seit dem Sommersemester 1972 studierte ich Medizin an der Universität Bonn, wo ich ohne Wechsel des Studienortes im Februar 1979 den 3. Abschnitt des Staatsexamens mit dem Wahlfach Orthopädie bestand.

1969 heiratete ich den Assistenzarzt Dr. med. Jörg Bausch. Ich habe 4 Kinder.